

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

Studijní program: Neurovědy



MUDr. Martin Vyhnálek

**Porucha čichu a jiné biomarkery Alzheimerovy choroby
a ostatních neurodegenerativních onemocnění**

**Olfactory impairment and other biomarkers of
Alzheimer disease and other neurodegenerative
diseases.**

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.

Praha, 2014

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci na téma „Porucha čichu a jiné biomarkery Alzheimerovy choroby a dalších neurogedenerativních onemocnění“ zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne 2. 6. 2014

.....

MUDr. Martin Vyhnálek

Poděkování

Chtěl bych poděkovat svému školitelovi doc. MUDr. Jaroslavu Jeřábkoví, CSc. za trpělivé a klidné vedení a zasvěcování do tajů klinické praxe i vědy, dále pak svým nejbližším spolupracovníkům doc. MUDr. Jakubovi Hortovi, Ph.D., vedoucímu kognitivního centra za dlouhodobou vědeckou inspiraci, vedení a podporu, MUDr. Janu Laczovi, Ph.D. nejenom za inspiraci v přístupu k vědě a kolegům neuropsychologům Mgr. Tomáši Nikolaiovi a Mgr. Evě Rubínové za pomoc a spolupráci v neuropsychologické laboratoři.

Můj dík také patří vedení klinicky doc. MUDr. Martinu Bojarovi, CSc., prim. MUDr. Blance Žižkové, Doc. MUDr. Petru Marusičovi, PhD. a prim. Aleši Tomkovi, že mi umožnili vědecky i klinicky se rozvíjet.

Nakonec děkuji své manželce Emílii Vyhnálkové a dětem Matildě, Šimonovi a Elianě za úžasnou podporu a zázemí.

IDENTIFIKAČNÍ ZÁZNAM

VYHNÁLEK, Martin. Porucha čichu a jiné biomarkery Alzheimerovy choroby a ostatních neurodegenerativních onemocnění / Olfactory impairment and other biomarkers of Alzheimer disease and other neurodegenerative diseases.

Praha, 2014. 179 stran, 8 příloh. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Neurologická klinika dospělých FN Motol. Vedoucí závěrečné práce doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.

ANOTACE

Práce se zabývá časnou diagnostikou Alzheimerovy nemoci a dalších degenerativních onemocnění. Důraz je kladen na roli vyšetření neuropsychologického, vyšetření čichu a prostorové navigace.

Klíčová slova

Alzheimerova nemoc, demence, mírná kognitivní porucha, biomarkery, paměť, čich, kognitivní funkce

ANNOTATION

The work deals with the early diagnosis of Alzheimer's disease and other degenerative diseases. Emphasis is placed on the role neuropsychological examination, examination of olfactory identification and spatial navigation.

Keywords

Alzheimer disease, dementia, mild cognitive impairment, biomarkers, memory, olfaction, cognitive function.

Obsah

Prohlášení	- 2 -
Poděkování	- 3 -
IDENTIFIKAČNÍ ZÁZNAM	- 3 -
ANOTACE	- 3 -
Klíčová slova	- 3 -
ANNOTATION.....	- 3 -
Keywords	- 3 -
Obsah.....	- 4 -
Seznam zkratek.....	- 7 -
Teoretická část	- 10 -
Neurodegenerace:.....	- 11 -
Genetická predispozice:	- 11 -
Hromadění patologických proteinů	- 13 -
Selektivní vulnerabilita neuronů:.....	- 14 -
Stádia neurodegenerativních onemocnění:	- 15 -
Alzheimerova nemoc.....	- 16 -
Patofyziologie Alzheimerovy nemoci.....	- 16 -
Stádia Alzheimerovy nemoci	- 17 -
Mírná kognitivní porucha - stádium předcházející demenci	- 19 -
Postup neurodegenerace u AN vzhledem k neuropsychologicky relevantním strukturám	- 22 -
Role neuropsychologického vyšetření v diagnostice Alzheimerovy nemoci	- 25 -
Diagnostická kritéria Alzheimerovy choroby	- 26 -
Biomarkery Alzheimerovy choroby	- 35 -
Screeningové testy a test hodin	- 41 -
Test hodin	- 43 -
Paměť - fyziologie a patofyziologie.....	- 44 -
Úvod a definice.....	- 44 -
Paměť krátkodobá a pracovní	- 45 -
Paměť dlouhodobá	- 46 -
Prostorová paměť.....	- 47 -
Deklarativní paměť, anterográdní a retrográdní amnézie, role hipokampu a frontálních laloků	- 48 -

Testy deklarativní paměti s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky	- 50 -
Diferenciální diagnostika demencí pomocí paměťových testů s KUVV	- 54 -
Predikce demence pomocí testů s KUVV	- 54 -
Nedeklarativní paměť	- 55 -
Poruchy paměti u Alzheimerovy nemoci	- 57 -
Poruchy paměti u frontotemporální lobární degenerace	- 59 -
Testování paměti v klinické praxi	- 61 -
Poruchy čichu u neurodegenerativních onemocnění.....	- 63 -
Základy anatomie a fyziologie čichového vnímání	- 64 -
Čich – metody vyšetření	- 66 -
University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) (R. L. Doty, Shaman, Kimmelman, & Dann, 1984).....	- 67 -
Fyziologické a patofyziologické faktory ovlivňující čich:	- 69 -
Nejčastější etiologie poruch čichu mimo neurodegenerativní onemocnění	- 72 -
Porucha čichu u neurodegenerativních onemocnění.....	- 73 -
Poruchy čichu u mírné kognitivní poruchy a v predikci patologického stárnutí.....	- 79 -
Prostorová navigace	- 82 -
<i>Výzkumná část.....</i>	- 84 -
Cíle práce a hypotézy:.....	- 85 -
Metody	- 88 -
Subjekty	- 88 -
Neuropsychologické vyšetření.....	- 90 -
Testy čichové identifikace.....	- 96 -
Vyšetření prostorové navigace	- 98 -
Statistické zpracování	- 100 -
Organizace sběru dat a časový harmonogram	- 102 -
Výsledky	- 104 -
1) Neuropsychologické koreláty hipokampální atrofie ve vyšetření paměti u nedementní geriatrické populace	- 104 -
2) Využití testu ECR v diferenciální diagnostice demence při Alzheimerově nemoci a behaviorální formy frontotemporální demence	- 109 -
3) Využití testu hodin v diagnostice mírné kognitivní poruchy	- 112 -
4) Narušení čichové identifikace u amnestické a neamnestické mírné kognitivní poruchy a její neuropsychologické koreláty.....	- 116 -
5) Poruchy čichu u frontotemporální lobární degenerace	- 119 -

6) Porucha prostorové navigace u mírné kognitivní poruchy a jejích subtypů	- 121 -
7) Porucha prostorové navigace u pacientů s hipokampálním a nehipokampálním typem mírné kognitivní poruchy.....	- 126 -
Diskuse	- 131 -
1) Neuropsychologické koreláty hipokampální atrofie ve vyšetření paměti u nedementní geriatrické populace.	- 131 -
2) Využití testu ECR v diferenciální diagnostice demence při Alzheimerově nemoci a behaviorální formy frontotemporální demence	- 135 -
3) Využití testu hodin v diagnostice mírné kognitivní poruchy	- 137 -
4) Narušení čichové identifikace u amnestické a neamnestické mírné kognitivní poruchy a její neuropsychologické koreláty.....	- 139 -
5) Poruchy čichu u frontotemporální lobární degenerace	- 142 -
6) Porucha prostorové navigace u mírné kognitivní poruchy a jejích subtypů	- 144 -
7) Porucha prostorové navigace u pacientů s hipokampálním a nehipokampálním typem mírné kognitivní poruchy.....	- 147 -
Závěr a význam výsledků	- 150 -
Použitá literatura	- 153 -
SEZNAM PUBLIKACÍ.....	- 168 -
Publikace k tématu	- 168 -
Podpůrné publikace.....	- 172 -
Přílohy:	- 174 -

Seznam zkratek

7MST	Sedmiminutový screeningový test
ACE-R	Adenbrookský kognitivní test – revised
AD	Demence při Alzheimerově nemoci
AD	Autozomálně dominantní
ALS	Amyotrofická laterální skleróza
aMCI	Amnestická mírná kognitivní porucha
aMCI _{md}	Amnestická mírná kognitivní porucha vícedoménová
aMCI _{sd}	Amnestická mírná kognitivní porucha jednodoménová
AMI	Autobiographical Memory Interview – test autobiografické paměti
AN	Alzheimerova nemoc
ApoE4	Apolipoprotein E, alela E4
AR	Autozomálně recesivní
AUC	Hodnotu oblasti pod ROC křivkou
AVLT	Auditory verbal learning test
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
BNT	Boston Naming Test (Bostonský test pojmenování)
BSIT	Brief Smell Identification test
BVA	Blue velvet aréna
bvFTD	Behaviorální forma frontotemporální demence
BVMT	Brief visual memory test
BVMT-R	Brief Visual Memory Test Revised
BVRT	Bentonův vizuálně retenční test
CART	Czech Adult Reading Test (česká verze NART, National Adult Reading Test)
CBD	Kortikobazální degenerace
CDR	Clinical dementia rating
CDT	Clock Drawing Test (Test hodin)
CI	Confidence interval - interval spolehlivosti
COWAT	Controlled oral word association test(test fonemické verbální fluence)
CT	Computer tomography - počítačová tomografie
CVLT	California verbal learning test
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
ECR	Enhanced Cued Recall (subtest ze 7 minutového screeningového testu)
ECR-FR	Volné vybavení v ECR testu
ECR-TR	Celkové vybavení v ECR testu
eTIV	Estimated total intracranial volume - celkový intrakraniální objem
FCSRT	Free and cued selective reminding test
FDG-PET	Pozitronová emisní tomografie s fluorodeoxyglukosou
FTLD	Frontotemporální lobární degenerace
HaMCI	Hipokampální aMCI
HGT	Test skrytého cíle (Hidden Goal Task)
HPC – L	Korigovaný objem levého hipokampu

HPC – R	Korigovaný objem pravého hipokampu
JLO	Judgment of Line orientation (Test orientace čar)
KCT	Kraniocerebrální poranění
KUVV	Kontrolované ukládání a vybavení s vodítky
LBD	Lewy body dementia - demence s Lewyho tělísky
LM	Logical memory test z WAIS III – test logické paměti
MCI	Mild cognitive impairment - mírná kognitivní porucha
MCI _{md}	Mírná kognitivní porucha vícedoménová
MCI _{sd}	Mírná kognitivní porucha jednodoménová
MHST	Motol Hospital Smell Test
MMSE	Mini Mental State Examination
MoCA	Montrealský kognitivní test
MR	Magnetická rezonance
MRM	Money Road Map test
MTA	Scheltensova škála mediotemporální atrofie
naMCI	Neamnestická mírná kognitivní porucha
naMCI _{md}	Neamnestická mírná kognitivní porucha vícedoménová
naMCI _{sd}	Neamnestická mírná kognitivní porucha jednodoménová
NART	National reading test
NHaMCI	Nehipokampální aMCI
PDD	Demence u Parkinsonovy nemoci
PET	Pozitronová emisní tomografie
PN	Parkinsonova nemoc
PNFA	Primární nonfluentní afázie
PPA	Primární progresivní afázie
PPV	Pozitivní prediktivní hodnota
PSP	Progresivní supranukleární paralýza
ROC	Receiver Operating Characteristic křivka
ROCFT	Rey-Osterrieth Complex Figure Test (Rey-Osterriethova komplexní figura)
SCA	Spinocerebelární ataxie
SMC	Subjektivní porucha paměti (subjective memory complaint)
SPECT	Jednofotonová emisní výpočetní tomografie
TDP 43	Transactive response DNA binding protein 43 kDa
TMT	Trail Making Test (Test cesty)
UDS	Uniform Data Set
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
VD	Vaskulární demence
VST	Victoria Stroop Test (Stroopova zkouška, Victoria verze)
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WMS - faces	Test zapamatování tváří z Wechslerova paměťového testu WMS III

Úvod:

V souvislosti se stárnutím populace se začíná mluvit o novodobé epidemii demence.

Alzheimerova nemoc (AN) je její nejčastější příčinou. (Ferri et al., 2005) S vývojem nových léků nabývá na významu časná diagnostika této choroby - ještě před vznikem období nesoběstačnosti. Následující práce se zabývá možnostmi této časně diagnostiky. V úvodu shrnuji poznatky o patofyziologii neurodegenerativních onemocnění a zvláště pak u Alzheimerovy nemoci (AN), s nimiž souvisí i aktualizace diagnostických kritérií. Nastíním roli biomarkerů. Zmíním současná česká diagnostická doporučení. V další části úvodu se budu věnovat roli neuropsychologického vyšetření v časně diagnostice AN, zejména pak vyšetření paměti v časně a diferenciální diagnostice, popíši roli screeningových testů v diagnostice AN. Krátce definuji prostorovou navigaci a význam jejího vyšetření u pacientů s AN. V souladu se zadáním práce je podstatná část úvodu věnována vyšetření čichu u neurodegenerativních onemocnění.

V experimentální části představím naše práce zkoumající roli neuropsychologických (testů paměti, screeningového testu hodin, testů prostorové navigace) a čichových testů v časně a diferenciální diagnostice AN.

Teoretická část

Neurodegenerace:

Neurodegenerativní onemocnění jsou onemocnění nervového systému, jejichž podstatou je postupná ztráta funkce neuronů, která vyústí v jejich odumírání. (Bredesen, Rao, & Mehlen, 2006; Rubinsztein, 2006) I když patofyziologie neurodegenerace není t.č. ještě zcela objasněna, podařilo se vysledovat několik společných znaků.

V patofyziologii neurodegenerativních onemocnění hraje mimo jiné roli zánět a oxidativní stres (Skoumalova & Hort, 2012), mitochondriální dysfunkce, (Schon & Przedborski, 2011) excitotoxicita spojená s glutamatergním přenosem a kalciovými kanály (Caraci et al., 2012) a na genetické úrovni pak porucha reparace DNA a zkracování telomer. (Sahin & DePinho, 2010) Porozumění těmto komplexním procesům je důležité zejména z hlediska vývoje neuroprotektivních léků zasahujících cíleně do patofyziologické kaskády.

Prevalence většiny neurodegenerativních onemocnění s věkem stoupá. (Hung et al., 2010)

Téma této práce je zaměřené diagnosticky. Z hlediska diagnostiky neurodegenerativních onemocnění jsou důležité 3 patofyziologické a etiopatogenetické momenty:

1. Genetická predispozice
2. Hromadění patologických proteinů
3. Selektivní vulnerabilita neuronů

Genetická predispozice:

Malá část neurodegenerativních onemocnění je autozomálně dominantně dědičná – pro tato onemocnění je ve většině případů charakteristické hromadění některého z patologicky změněných proteinů, který se neodbourává standardní cestou. Patří sem například onemocnění z okruhu spinocerebelárních ataxií (např. SCA 1 s hromaděním ataxinu 1, SCA 2 s hromaděním ataxinu 2). (Hardy & Orr, 2006) Genetickým podkladem autozomálně recesivních (AR) neurodegenerativních onemocnění bývá ve většině případů tzv. loss of

function mutace – mutace spojená se ztrátou funkce některého z proteinů (nejčastěji enzymů), mezi klasické zástupce AR dědičných neurodegenerativních onemocnění patří Friedreichova ataxie. (Fogel & Perlman, 2007)

Většina případů neurodegenerativních onemocnění je tzv. multifaktoriálně podmíněná – tj. jejich manifestace je výsledkem interakce vlivů genetických (většinou aditivní efekt mnoha polymorfismů) a vlivů prostředí. Mezi identifikované polymorfismy patří pleiotropní geny účastníci se transkripce a translace DNA či energetického metabolismu buňky nebo geny pro různé typy iontových kanálů. Pro tyto polymorfismy je charakteristické, že mohou podmiňovat susceptibilitu k více neurodegenerativním popř. i psychiatrickým onemocněním. Naopak jiné polymorfismy narušují metabolismus jednoho konkrétního proteinu spojeného s konkrétním neurodegenerativním onemocněním. (Hardy & Orr, 2006; Sullivan, Daly, & O'Donovan, 2012)

Komplexní vliv genů si můžeme ilustrovat na nejčastějším neurodegenerativním onemocnění – Alzheimerově nemoci (AN). Nejčastější forma AN je podmíněna multifaktoriálně. I přes opačné povědomí většiny laické i odborné veřejnosti je nyní známo, že i u této formy dosahuje heritabilita 58% a genetické faktory tedy převažují nad faktory enviromentálními. (Sullivan et al., 2012) Mezi četnými polymorfismy, které přispívají k manifestaci AN, je odds ratio nejvyšší pro polymorfismus Apo E: přítomnost jedné alely ApoE4 je spojena s odds ratiem 2,8-4,3 pro vznik AN, u homozygotů pak 11,8-21,8. Přítomnost Apo E4 není podmínkou vzniku AN (téměř polovina pacientů s AN nemá alelu E4), nicméně u homozygotů Apo E4 je tento stav považován za dostačující pro rozvoj AN a téměř 90% z nich AN rozvine. (Bertram et al., 2007; Corder et al., 1993) I přes tyto poznatky nebyla přítomnost ApoE4 alely zahrnuta do nejnovějších kritérií AN. (McKhann et al., 2011) Příklady polymorfismů zvyšujících riziko Alzheimerovy choroby jsou uvedeny v tabulce 1.

Gene/Locus	Protein	Location	Polymorphism	# Subjects	OR (95% CI)
<i>ABCA7</i>	ATP-binding cassette, subfamily A, member 7	19p13.3	rs3764650	60,569	1.23 (1.18–1.28)
<i>APOE</i>	Apolipoprotein E	19q13.32	rs429358 (ε4)	7,304	3.81 (3.37–4.30)
<i>BIN1</i>	Bridging integrator 1	2q14.3	rs744373	49,650	1.17 (1.13–1.20)
<i>CD2AP</i>	CD2-associated protein	6p12.3	rs9349407	35,840	1.12 (1.08–1.16)
<i>CD33</i>	CD33 molecule (siglec 3)	19q13.41	rs3865444	37,767	1.12 (1.08–1.16)
<i>CLU</i>	Clusterin	8p21.1	rs11136000	72,432	1.14 (1.11–1.17)
<i>CR1</i>	Complement component (3b/4b) receptor 1	1q32.2	rs3818361	47,052	1.17 (1.14–1.21)
<i>MS4A4E</i>	Membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 4E	11q12.2	rs670139	64,577	1.08 (1.05–1.11)
<i>MS4A6A</i>	Membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 6A	11q12.2	rs610932	63,026	1.11 (1.07–1.14)
<i>PICALM</i>	Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein	11q14.2	rs3851179	65,711	1.14 (1.11–1.17)

*Tabulka 1: Známé polymorfismy zvyšující riziko Alzheimerovy choroby, OR – odds ratio.
Reprodukováno z (Lill & Bertram, 2011).*

Méně než 5% forem Alzheimerovy choroby vykazuje AD dědičnost. Tyto formy, které jsou důsledkem mutací v genu pro presenilin 1, 2 nebo amyloid prekursorový protein, se vyznačují většinou časným nástupem a fenotypicky se odlišují od klasických forem senilní AN. (Janssen et al., 2003; Lippa et al., 2000)

Hromadění patologických proteinů

Většině neurodegenerativních onemocnění je společné hromadění některého z intracelulárních či membránových proteinů, které je důsledkem jejich patologického metabolismu. (Shastri, 2003) V současnosti jsou neurodegenerativní onemocnění považována s nadsázkou za proteinopatie způsobené či doprovázené patologickou akumulací tělu vlastních proteinů s pozměněnou konformací. (Golde & Miller, 2009) Spekuluje se i o vztahu patogeneze neurodegenerativních a prionových onemocnění. (Frost & Diamond, 2010)

Tyto proteiny z větší či menší míry charakterizují neurodegenerativní onemocnění. V některých případech je akumulovaný protein zcela patognomonický pro příslušné neurodegenerativní onemocnění (např. patologicky alterovaný protein huntingtin je patognomonický pro m. Huntington), v jiných případech mohou depozita jednoho proteinu v závislosti na lokalizaci vyvolat klinický obraz několika různých neurodegenerativních onemocnění (např. nahromadění proteinu tau v bazálních gangliích a parietálním laloku vyvolá obraz kortikobazální degenerace, akumulace stejného proteinu v prefrontální oblasti pak obraz behaviorální formy frontotemporální demence (bvFTD)). Vzhledem k tomu, že depozita proteinů můžeme v současné době nejenom diagnostikovat postmortem či z biopsie, ale i zjišťovat in vivo pomocí funkčních diagnostických metod (Vandenberghe et al., 2013; Villemagne et al., 2014) event. dané proteiny detekovat v mozkomíšním moku (Blennow, Hampel, Weiner, & Zetterberg, 2010), mají znalosti ukládaného proteinu význam pro každodenní klinické použití. Pro klinika je rovněž důležitá znalost příslušných proteinů z důvodů klinického vývoje onemocnění a existence přechodných klinických forem. Přechodné formy totiž existují spíše mezi onemocněními se stejným typem akumulovaného proteinu – např. existují klinické přechody mezi dvěma tauopatiemi - progresivní supranukleární paralýzou (PSP) a kortikobazální degenerací (CBD). (Litvan et al., 1999) Dále

je například známo, že se CBD může s postupem času obohacovat o příznaky behaviorální formy frontotemporální demence (bvFTD) či primární nonfluentní afázie (PNFA) – opět všechna tato 3 onemocnění jsou často tauopatie. (Kertesz et al., 2005) Příklady diagnostických jednotek a s nimi asociovaných proteinů jsou uvedeny v tabulce 2.

Onemocnění	Patologický protein
Alzheimerova choroba	Amyloid β + tau protein
Parkinsonova choroba, multisystémová atrofie, demence s Lewyho tělísky	α synuklein
FTLD (ubiquitin +)	TDP-43
FTLD tau pozitivní, CBD, PSP	Tau protein

Tabulka 2: Příklady neurodegenerativních onemocnění a s nimi asociovaných patologických proteinů. U některých chorob (např. m. Alzheimer) je typ histologických inkluzí patognomonický pro dané onemocnění, u některých onemocnění může jeden typ inkluzí být přítomen u několika různých onemocnění v závislosti na tom, jaká část mozku je postižena (m. Parkinson, multisystémová atrofie), u některých onemocnění je vztah mezi typem mikroskopických neuropatologických změn a typem onemocnění komplexní: identický klinický obraz bvFTD můžeme najít u pacientů s Pickovou chorobou s depozity tau proteinu a u pacientů s FTLD tau negativních s depozity proteinu TDP-43, na druhou stranu stejná depozita tau v různých lokalizacích dokáží způsobit fenotyp kortikobazální degenerace a progresivní supranukleární paralýzy. Legenda: FTLD –frontotemporální lobární degenerace, bvFTD - behaviorální forma frontotemporální demence, CBD - kortikobazální degenerace, PSP - progresivní supranukleární paralýza.

Selektivní vulnerabilita neuronů:

Jak již bylo uvedeno výše, jsou neurodegenerativní onemocnění charakterizována druhem proteinových inkluzí a jejich lokalizací v nervovém systému. Lokalizace maxima neuropatologických změn je rozhodující pro klinickou manifestaci onemocnění. Příčina rozdílné sensitivity různých neuronálních populací není ještě zcela prozkoumána, nicméně dosavadní výsledky ukazují, že může souviset s mírou metabolické aktivity, vaskularizací a mírou zastoupení glutamatergních neuronů v dané struktuře (to bývá uváděno jako příčina

časného poškození hipokampu u Alzheimerovy choroby). (Saxena & Caroni, 2011) Často je v rámci selektivní vulnerability poškozena zejména jedna izolovaná buněčná populace v dané struktuře. To je případ amyotrofické laterální sklerózy s relativně selektivním a přitom difuzním poškozením motoneuronů. Příčina této selektivity není dosud opět zcela známa, nicméně relativní ušetření motoneuronů okohybných svalů u této choroby by mohlo být vysvětlitelné nově zjištěnými poznatky o rozdílném zastoupení glutamatergní a gabaergní transmise v těchto buněčných populacích. (Brockington et al., 2013)

Stádia neurodegenerativních onemocnění:

Studie u velké části neurodegenerativních onemocnění ukazují, že neuropatologický proces u většiny pacientů začíná dlouho před projevem prvních příznaků onemocnění. 1) Dlouhé **asymptomatické období** může trvat i několik desítek let a první příznaky onemocnění se objeví až ve chvíli, kdy míra degenerace přesáhne kompenzační možnosti nervového systému. Diagnóza onemocnění v asymptomatickém období je často možná za pomoci biomarkerů či v některých případech vyšetřením DNA u osob v riziku onemocnění. (Bateman et al., 2012; Jack et al., 2012; Jack Jr et al., 2010)

2) V symptomatické fázi již míra poškození mozku neurodegenerativním procesem překročí schopnosti jeho plasticity a pacienti mají objektivně detekovatelné obtíže. V tuto chvíli neexistuje výrazněji účinná neuroprotektivní léčba neurodegenerativních onemocnění, a proto u všech pacientů v symptomatické fázi neurodegenerativních onemocnění příznaky postupně progredují. Z hlediska neuroprotektivní léčby bývá symptomatická fáze onemocnění považována za „vrchol ledovce“ a většina snah o časnou neuroprotektivní léčbu je cílena na pacienty v asymptomatickém či časném symptomatickém období. (Bateman et al., 2012; Jack et al., 2012; Jack Jr et al., 2010)

Stádii onemocnění se budu zabývat podrobněji u kognitivních poruch, které jsou hlavní náplní této práce.

Alzheimerova nemoc

Alzheimerova nemoc (AN) je neurodegenerativní onemocnění vedoucí v pozdních stádiích k demenci. Jako taková je jednou z nejčastějších příčin nesoběstačnosti ve starším věku a v souvislosti se stárnutím populace se mluví o novodobé epidemii. (Ferri et al., 2005)

Podrobnější pochopení AN vedlo k vývoji nových léků, které by měly ovlivňovat přímo patofyziologické procesy podmiňující tuto chorobu. V současnosti se zdá, že jejich účinnost bude omezena na časná stadia onemocnění, ještě před vypuknutím demence. Z tohoto důvodu se klade důraz na brzkou diagnostiku AN. V souladu s tímto trendem byla v roce 2011 publikována nová diagnostická kritéria v různých stádiích. (Albert et al., 2011; Jack et al., 2011; McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011) Podrobněji viz Vyhnálek (Vyhnálek et al., 2012).

Patofyziologie Alzheimerovy nemoci

Jednou z prvních detekovatelných změn v mozku pacientů s AN je ukládání beta amyloidu a tvorba senilních (neuritických) plak, které začíná v preklinickém stádiu již cca 15 let před začátkem demence (Braak & Braak, 1991; Jack, Jr. et al., 2010). Tento proces lze zobrazit in vivo pomocí speciálních PET ligandů (např. florbetapir) (Clark et al., 2011) a později se odráží také ve složení mozkomíšního moku (Blennow & Hampel, 2003).

Ukládání beta amyloidu je následováno intraneuronální akumulací tau proteinu a jeho hyperfosforylované formy – fosfo tau proteinu, jež jsou detekovatelné v mozkomíšním moku. Zatímco zvýšení tau proteinu je považováno za nespecifický znak poškození neuronů, elevace fosfo tau je relativně specifickou známkou AN. (Albert et al., 2011; Blennow & Hampel, 2003) Kombinace zvýšeného fosfo tau a sníženého beta amyloidu v mozkomíšním moku má cca 90% senzitivitu a specificitu pro diagnózu AN ve fázi počínající demence (Hort et al., 2007). I přes to, že část pacientů s Frontotemporální lobární degenerací může mít elevaci tau a fosfotau, je sensitivita a specificita těchto 2 biomarkerů pro odlišení obou demencí kolem

80%. Řádově zvýšený tau protein je specifický pro prionová onemocnění. (van Harten et al., 2011)

Hromadění fosfo tau proteinu vede k buněčné dysfunkci a následné apoptóze. Tento úbytek buněk je detekovatelný ve formě hypometabolismu na funkčním vyšetření FDG-PET a ve formě sníženého prokrvení na perfuzním SPECT. Následně je viditelný i ve formě lokalizované a později i generalizované atrofie na vyšetření MR (a částečně i CT) mozku. (Nestor, Scheltens, & Hodges, 2004)

U většiny pacientů s AN je maximum neuropatologických změn v časných stádiích lokalizováno v mediotemporálních oblastech – proto jsou téměř konstatně prvními známkami na zobrazovacích vyšetřeních hypometabolismus v těchto oblastech či atrofie hipokampu korelující s poruchou paměti. (Villain et al., 2010)

Stádia Alzheimerovy nemoci

V současnosti je známo, že patofyziologické a patologické změny u AN začínají již dlouho před vznikem demence. Predementní fáze (od počátku ukládání betaamyloidu v mozku do vzniku syndromu demence) trvá pravděpodobně 15-20 let. Stádium od začátku prvních jasných příznaků kognitivní poruchy u AN do smrti trvá cca 9 let. (Rascovsky et al., 2005)

Rozlišují se 3 stádia Alzheimerovy choroby:

- 1)** Preklinické stádium
- 2)** Stádium mírné kognitivní poruchy (MCI)
- 3)** Stádium demence

Preklinické stádium AN: V tomto stádiu má pacient v mozku již přítomné patologické známky AN, avšak nemá ještě žádné výraznější subjektivní ani objektivní příznaky a nesplňuje tak ještě kritéria pro MCI.

Z hlediska neuropsychologického je zajímavý nově navrhovaný termín **pre MCI**, zahrnující heterogenní skupinu pacientů, kteří a) splňují klinická kritéria pro MCI, avšak na neuropsychologickém vyšetření skórují ještě v rámci norem anebo b) pacienti, kteří mají abnormní neuropsychologické vyšetření, ale nesplňují klinická kritéria pro MCI. (Sperling et al., 2011) Pro testování pacientů v preklinické fázi AN jsou v tuto chvíli v procesu validizace počítačové baterie testů administrovatelné v domácím prostředí přes internet a umožňující objektivní zachycení poklesu kognitivního výkonu v čase (např. program Cogstate). Uvažuje se, že podobné programy by mohly být použity v populačním screeningu k nalezení

rizikových pacientů, kteří by dále podstoupili podrobnější vyšetření moderními vyšetřovacími metodami.

Diagnóza AN v tomto stádiu i koncept preMCI nemají aktuálně bezprostřední terapeutické implikace a jsou důležité zejména z hlediska výzkumu. Vzhledem k velmi diskrétní klinické manifestaci se zdá, že v budoucnosti bude v diagnostice klíčové využití biochemických a funkčních zobrazovacích biomarkerů detekujících přítomnost Alzheimerovských změn v mozku. Podrobnější informace přesahují rozsah této kapitoly.

Mezi stádía předcházející MCI patří i skupina pacientů s tzv. **Subjektivní poruchou paměti** (SMC, z anglického Subjective memory complaint). Pacienti s SMC přicházejí se stížnostmi na poruchu kognice, avšak skórují v testech na úrovni norem. SMC je tradiční neuropsychologický koncept bez návaznosti na moderní vyšetřovací metody. Skupina SMC pacientů je heterogenní, zahrnuje jak pacienty úzkostné či depresivní popřípadě pacienty uvědomující si pouze své přirozené stárnutí, tak pacienty v preklinické fázi AN – ve stádiu preMCI. Neuropsychologické odlišení těchto podskupin je obtížné a v tuto chvíli je zcela indikované SMC pacienty longitudinálně sledovat a retestovat. (Celsis, 2000)

Obecně lze říci, že SMC pacienti bez objektivního kognitivního deficitu mají jako skupina vyšší riziko konverze do demence než normy, ale nižší než pacienti s MCI. (Reisberg & Gauthier, 2008)

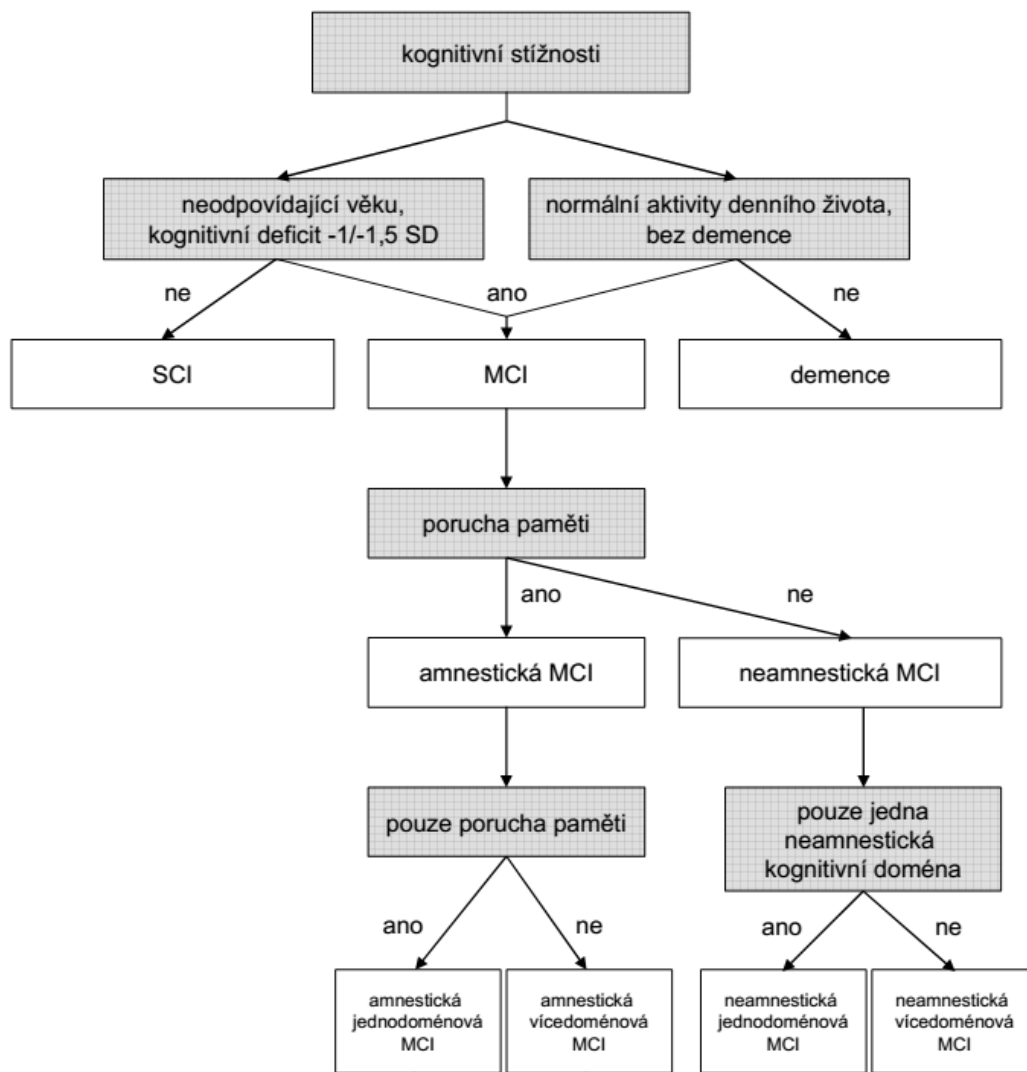
Ve stádiu **demence** má pacient s AN v důsledku postižení mozku již narušeny některé aktivity denního života. Aktuálně je demence považována za vyvrcholení patologických procesů u AN a zdá se, že výraznější terapeutické ovlivnění průběhu onemocnění je v tomto stádiu již obtížné.

Ve stádiu **mírné kognitivní poruchy** (MCI – z anglického mild cognitive impairment) je pacient **a)** ještě plně soběstačný, ale **b)** stěžuje si na nově vzniklou poruchu kognice (popřípadě je tato porucha udávána jeho okolím). **c)** Tento deficit je objektivizovatelný neuropsychologickým vyšetřením, na kterém pacient skóruje patologicky ve srovnání s věkově a vzdělanostně vázanými kontrolami. (Petersen et al., 2001) O mírné kognitivní poruše je pojednáno podrobněji v další části.

Mírná kognitivní porucha - stádium předcházející demenci

Koncept mírné kognitivní poruchy vyplňuje původní vakuum mezi normálním stárnutím a demencí. Ve stádiu **mírné kognitivní poruchy** (MCI – z anglického mild cognitive impairment) je pacient **a)** ještě plně soběstačný, ale **b)** stěžuje si na nově vzniklou poruchu kognice (popřípadě je tato porucha udávána jeho okolím). **c)** Tento deficit je objektivizovatelný neuropsychologickým vyšetřením, na kterém pacient skóruje patologicky ve srovnání s věkově a vzdělanostně vázanými kontrolami. (Petersen et al., 2001)

MCI je původně spíše neuropsychologický koncept označující rizikový stav pro rozvoj demence. Původní klasifikace MCI je založena na druhu neuropsychologického deficitu. Pacienti s poruchou paměti jsou označováni jako **amnestická MCI (aMCI)**, pacienti bez poruchy paměti a s deficitem v některé jiné kognitivní doméně (pozornost a exekutivní funkce, vizuokonstruktivní funkce, fatické funkce) jsou označováni jako **neamnestická MCI (naMCI)**. Oba podtypy jsou ještě subklasifikovány na základě počtu postižených domén na **jednodoménovou MCI (MCIsd)** při postižení 1 domény a **vícedoménovou MCI (MCImd)** při postižení více domén. Důsledkem této klasifikace je pak existence 4 základních typů MCI: **aMCIsd, aMCImd, naMCIsd a naMCImd**. (Petersen & Negash, 2008) Je prokázáno, že pacienti s aMCI konvertují nejčastěji do demence Alzheimerova typu, pacienti s naMCI pak často do jiných typů demence. Původní přestava o poměrně jasném vztahu mezi jednotlivými subtypy a demencemi, ve které konvertují, (Petersen, 2011) není zcela v souladu s neuropatologickými a klinickými studiemi. (Fischer et al., 2007; Jungwirth et al., 2012; Schneider, Arvanitakis, Leurgans, & Bennett, 2009) Ukazuje se, že pacienti s naMCI vykazují v mozku neuropatologické změny AN jen o něco méně, než pacienti s aMCI (Schneider et al., 2009), nicméně že i tento subtyp konvertuje často do AN. (Fischer et al., 2007; Jungwirth et al., 2012) Naopak demence vaskulární a demence s Lewyho tělísky bývá často předcházena amnestickým typem MCI. (Fischer et al., 2007; Jungwirth et al., 2012) Pacienti s aMCImd mají vyšší riziko progresu do demence, než pacienti s aMCIsd a to je jedním z důvodů, proč bývá skupina aMCImd považována za známku více pokročilého neuropatologického procesu. (Manly et al., 2008; Tabert et al., 2006) Situace je však komplikovanější: u pacientů s aMCIsd není vzácná konverze zpět do normy a zdá se, že substrátem jsou u velké části pacientů s tímto podtypem jiné než AN změny. (Manly et al., 2008) Klasifikace MCI je znázorněna na obrázku 1, základní představa o etiologii podtypů MCI pak na v tabulce 3.



Obrázek 1 Schématicky znázorněná klasifikace MCI, dle (Petersen, 2011; Nikolai et al., 2012)

Legenda: SCI – subjektivní porucha kognice, MCI - mírná kognitivní porucha

Typ MCI	Počet postižených oblastí/domén	Etiologie degenerativní	Etiologie vaskulární	Etiologie psychiatrická
Amnestická	jedna (single)	AD	VD	Deprese
	více (multiple)	AD		Deprese
Neamnestická	více (multiple)	LBD	VD	
	jedna (single)	bvFTD, PPA, LBD, PDD, AD		

Tabulka 3: subtypy MCI v návaznosti na představu o jejich etiologii

Legenda: AD – Alzheimerova nemoc, VD – vaskulární demence, LBD – demence s Lewyho tělísky, bvFTD – behaviorální varianta frontotemporální demence, PPA – primární progresivní afázie, PDD – demence u Parkinsonovy nemoci. Dle (Petersen et al., 1999), reprodukováno z (Nikolai, Bezdicek, Vyhnanek, & Hort, 2012)

Skupina pacientů s MCI je velmi heterogenní jak etiologicky tak klinicky a pouze u části z nich je MCI projevem patologie AN. Dalšími příčinami jsou ostatní degenerativní onemocnění (LBD, FTLN), cévní onemocnění mozku či další interní onemocnění (např. diabetes mellitus, jaterní či renální selhání). Přibližně 10-15% pacientů s MCI konvertuje každoročně do demence, určitá část zůstává dlouhodobě stabilní a malá část pacientů se může opět normalizovat. (Geslani, Tierney, Herrmann, & Szalai, 2005; Petersen et al., 1999; Petersen et al., 2005) Některé zejména klinické studie udávají výrazně vyšší riziko konverze do demence. Rozdíly mezi jednotlivými centry jsou dané jak používanými cut-off hodnotami tak i testovou baterií. Je zjištěno, že změna cut-off z -1,5 směrodatné odchylky od normy na -1,0 výrazně ovlivní prevalenci MCI. (Busse, Bischoff, Riedel-Heller, & Angermeyer, 2003) Prevalence MCI je navíc ovlivněna volbou neuropsychologických testů. Zejména poškození paměti u MCI je doporučováno diagnostikovat pomocí více testů, kombinovat testy verbální a neverbální. Je známo, že izolovaný patologický výkon v jednom testu paměti může být pouze důsledkem přirozených fluktuací a tito pacienti mají výrazně nižší riziko konverze do demence a často konvertují zpět do normy na rozdíl od pacientů s patologií ve více paměťových testech. (Loewenstein et al., 2009; Perri et al., 2009)

Neuropsychologickou baterii kognitivního centra 2. LF UK a FN Motol uvádím v části metody.

V současné době je hlavní snahou vybrat mezi skupinou pacientů s MCI ty, u nichž je porucha kognice projevem AN a kteří tedy mají výrazné riziko budoucího rozvoje demence při AN. Z tohoto důvodu byla nově definována diagnostická jednotka „**MCI při AN**“ (v angličtině MCI due to AD). (Albert, et al., 2011)

MCI při AN je mírná kognitivní porucha, která je důsledkem počínajících Alzheimerovských změn v mozku. Z hlediska neuropsychologického je cenným argumentem pro MCI při AN, kromě splnění základních kritérií MCI zmíněných výše, profil s dominující poruchou paměti a průkaz zhoršování v čase při opakovaných vyšetřeních. Specificita standardního neuropsychologického vyšetření pro diagnostiku MCI při AN je nedostatečná, a tak se při diagnóze používají biomarkery. (Albert, et al., 2011)

Postup neurodegenerace u AN vzhledem k neuropsychologicky relevantním strukturám

Narušení kognitivní výkonnosti se u pacienta s AN může projevovat několika více či méně typickými způsoby.

I. Při nejčastější **amnestické variantě AN** je ukládání neurofibrilárních klubek s výrazným úbytkem buněk, projevující se na makroskopické úrovni jako atrofie, patrné nejdříve v mediotemporální oblasti (Visser et al., 1999). Toto postižení se projevuje **časnou poruchou učení a recentní paměti** objektivizovatelnou neuropsychologickými testy a udávanou pacienty, popřípadě pečovateli, již v časném stádiu. V dalším sledu je pak většinou zasažena konvexita temporálního laloku, lalok parietální a zadní cingulum. Porucha těchto struktur se manifestuje **potížemi při hledání slov, horší orientací v prostoru** a podílí se též na problémech uvědomit si vlastní chorobu – **anosognosii**. Při šíření posteriorně k okcipitálnímu laloku se manifestuje **postižení komplexních vizuokonstruktivních funkcí**. V pokročilých stádiích pak neuropatologické změny difundují do většiny kortikálních oblastí. (Braak & Braak, 1991) Relativně ušetřeny zůstávají až do pozdních stádií primární sensitivní a motorické oblasti, proto většinou nemají pacienti s AN nápadnější postižení chůze a hybnosti. Vzhledem k výše zmíněným faktům není překvapením, že pacient s AN může dlouho vypadat v běžném kontaktu jako zcela zdravý člověk a obtíže odhalí až dobře zvolené dotazy na orientaci či paměť. Klasické známky AN jsou shrnuty v tabulce 4.

Příznak	Nález typický pro Alzheimerovu chorobu	Typické pro postižení jiné etiologie
Začátek	Pozvolný – nelze přesně určit začátek obtíží	Náhlý začátek – podezřelé spíše z cévní příčiny
Průběh	Pomalu se neustále zhoršující	Po vzniku dlouhodobě stabilní – postižení cévní
Krátkodobé změny v čase	Nejsou přítomny, stav pacienta je během týdne relativně stabilní	Výrazné změny stavu ze dne na den – typické pro postižení cévní či pro demenci s Lewyho tělísky
Poruchy paměti	Přítomny časně , dominují obrazu onemocnění, většinou malý efekt kategorické nápovědy v testech.	VD a FTLD – není většinou v popředí, v testech většinou normalizace či výrazné zlepšení nápovědou
Poruchy orientace v čase a prostoru	Přítomny již ve fázi lehké demence, dominují klinickému obrazu	U frontotemporální demence a vaskulární demence často zachováno
Psychomotorické zpomalení	Ve fázi MCI a lehké demence není patrné v běžném kontaktu	U FTD a VD často výrazné, patrné již v počátečních stádiích
Poruchy řeči	Kromě vzácných řečových forem AN se porucha řeči omezuje na chybění slov, nejsou výraznější agramatismy ani fonemické parafrázie, na první pohled působí řeč pacienta s MCI či lehkou demencí normálním dojmem.	Poruchy řeči s fonemickými parafrázemi či agramatismy přítomné u primární progresivní afázie
Vizuální halucinace	Vzácné v počátečních stádiích demence a MCI, přítomny až ve fázi těžké demence	Časté a typické u pacientů s LBD, časté též u VD
Uvědomění si vlastní choroby	Časná a masivní anosognosie u pacientů s demencí u AN a někdy též ve fázi MCI, pacienti si nejsou vědomi jakékoli poruchy kognice či soběstačnosti.	Těž výrazná porucha u většiny pacientů s LBD, VD
Bludy (nepravdivé a nevývratné přesvědčení o vnější realitě)	Možné i v časných fázích demence	Výrazné u VD a FTD
Poruchy chůze, rovnováhy a hybnosti	Ve fázi MCI a lehké a středně těžké demence nejsou přítomny , pacient působí normálním dojmem	Výrazné poruchy chůze či rovnováhy běžné u pacientů s vaskulární demencí a NPH
Poruchy močení	Z neurologické příčiny vzácné v počátečních stádiích demence a MCI, přítomny až ve fázi těžké demence	Časté u pacientů s VD, FTD či NPH

Tabulka 4: Charakteristické příznaky Alzheimerovy demence ve srovnání s demencemi jiné etiologie. Legenda: VD – vaskulární demence, FTD – frontotemporální demence, MCI – mírná kognitivní porucha, NPH- normotenzní hydrocefalus, LBD – demence s Lewyho tělísky. (dle (Vyhnalek & Nikolai, 2014))

II. U menší části pacientů je počátek neurodegenerace mimo mediotemporální oblasti a maximum neuropatologických změn, a tedy i atrofie na MR, je lokalizována v jiných mozkových oblastech. Větší zastoupení těchto atypických klinických forem je u mladších pacientů, což často výrazně komplikuje klinickou diagnózu AN v této populaci. Tito pacienti se pak mohou prezentovat pod těmito klinickými obrazy:

1) Posteriošní kortikální atrofie je heterogenní skupina fokálních syndromů s dominantním postižením zadního parietálního a okcipitálního laloku. (Tang-Wai et al., 2004) V závislosti na tom, jaká část je postižena neuropatologickým procesem, může být v popředí buď **porucha funkcí vizuospeciálních, vizuální agnosie** popř. **korové poruchy vizu** (porucha vnímání barev, tvarů, vizuální halucinace, poruchy zrakové ostrosti, které mohou někdy vyústit až do obrazu **korové slepoty**). Součástí syndromů je často též **alexie, agrafie či apraxie**. Postižení může až po dobu několika let zůstat fokální a výše zmíněné příznaky pak jedinými obtížemi kognitivně jinak soběstačného pacienta.

2) Primární progresivní afázie je klinicky i neuropatologicky heterogenní skupina neurodegenerativních onemocnění s **dominující poruchou řeči**. (Gorno-Tempini et al., 2011) Nejčastěji je primární progresivní afázie způsobená změnami při Frontotemporální lobární degeneraci (FTLD), nicméně u části pacientů jsou příčinou Alzheimerovské změny. U řečových forem AN se nejčastěji setkáváme s tzv. **logopenickou variantou** charakterizovanou zpomalením řeči, problémy s porozuměním komplexním větám a **hledáním slov**. V pozdějších stádiích je postiženo i opakování slov a porucha ústí většinou v úplný mutismus. Na rozdíl od řečových variant u Frontotemporální lobární degenerace (FTLD) mají věty pacientů s AN sice zjednodušenou, ale většinou správnou syntaktickou strukturou bez agramatismů. V porovnání s touto diagnózou rovněž u AN většinou nedochází k fonemickým parafáziím (komolení slov). Na magnetické rezonanci pak nacházíme degeneraci temporoparietálního pomezí dominantní hemisféry. I přes uvedené rozdíly nemusí být v klinické praxi odlišení řečových forem FTLD a AN snadné.

3) „Frontální varianty“ AN s dominantním postižením exekutivních funkcí, jako je plánování a řešení problémů, klinicky připomínají bvFTD. Maximum neurodegenerace je ve frontálních lalocích. Na rozdíl od bvFTD nebývají ve stádiu lehké demence u AN v popředí poruchy chování a sociálních interakcí, ale dysexekutivní syndrom s poruchou logického myšlení, které jsou v tomto stádiu často naopak výraznější než u bvFTD. (Woodward et al., 2010)

Role neuropsychologického vyšetření v diagnostice Alzheimerovy nemoci

S rozvojem nových poznatků a vyšetřovacích metod se mění role neuropsychologického vyšetření v diagnostice AN. Akcentuje se role biomarkerů a diagnostika se přesouvá ke stále časnějším stádiím a stává se multidisciplinární. I přesto neuropsychologie hraje a bude hrát nadále výraznou roli v diagnostickém algoritmu.

Neuropsychologické vyšetření má různé role v závislosti na stádiu onemocnění:

V diagnostice predementních stádií (MCI) je úkolem neuropsychologického vyšetření:

- 1) Objektivizace stížnosti pacienta či okolí (potvrzení kognitivního deficitu)
- 2) Ověření typického neuropsychologického profilu s dominující poruchou paměti
- 3) Vyloučení deprese jako příčiny obtíží pacienta
- 4) V nejistých případech pak ověření progresu deficitu v čase

Ve stádiu lehké demence má pak neuropsychologické vyšetření za úkol ověření typického neuropsychologického profilu s dominující poruchou paměti. V případě demence pak většinou není třeba ověřovat přítomnost kognitivního deficitu, ten je ve většině případů zjevný v běžném kontaktu. V obou případech doporučujeme použití přiměřené neuropsychologické baterie testů (podrobné pro diagnostiku MCI, screeningové testy pro diagnostiku ve stádiu demence).

Ve stádiu středně těžké a těžké demence je detailní neuropsychologické vyšetření **zbytečné**: diferenciální diagnostika demencí neuropsychologickým vyšetřením je nevýtežná z důvodu rozsáhlého postižení téměř všech kognitivních funkcí u většiny demencí a potvrzení kognitivního deficitu je možné již po pouhém vyšetření základními screeningovými testy. Při vyšetření pacientů se suspekci na AN je třeba si uvědomit, že **neuropsychologické vyšetření může upřesnit rozsah postižení kognice, jeho slučitelnost s diagnózou AN, ale nikdy není schopno s jistotou odlišit AN od postižení jiné etiologie (např. tumoru či zánětu)** a konečná diagnóza je pak vždy úkolem lékaře, který integruje nálezy všech vyšetřovacích metod.

Pro časnou neuropsychologickou diagnostiku Alzheimerovy choroby je stěžejní podrobné vyšetření paměti, charakteristiku poruch paměti u této choroby proto podrobně uvádím dále. Již v počínající fázi demence je většinou v různé míře patrné i postižení dalších kognitivních domén. Podrobnější charakteristika přesahuje rozsah této práce.

Stádia Alzheimerovy nemoci		
	Definice	Možnosti neuropsychologické diagnostiky AN
Preklinické stádium	Klinicky asymptomatický pacient se známkami ukládání beta amyloidu popř. (fosfo) tau proteinu v mozku	Standardní neuropsychologické vyšetření v normě - nevýtežné. Detekovatelné zhoršování v čase pouze při administraci opakovaných náročných, zejména počítačových baterií.
Mírná kognitivní porucha při Alzheimerově nemoci	Pacient s detekovatelným nově vzniklým kognitivním deficitem způsobeným AN patologií, dosud však zcela soběstačný.	- Záchyt patologie při vyšetření neuropsychologickou baterií. - Cenné je potvrzení zhoršování v čase a typický profil s dominující poruchou paměti.
Demence při AN	Pacient s nově vzniklým déletrvajícím kognitivním deficitem vyvolaným Alzheimerovskými změnami a způsobujícím alteraci denních aktivit.	- Screeningové neuropsychologické vyšetření pomocí bed side testů často dostačující. - Nutnost vyšetření neurologem/psychiatrem k vyloučení organického postižení jiné etiologie

Tabulka 5: Stádia Alzheimerovy nemoci a možnosti neuropsychologické diagnostiky v těchto stádiích – dle (Vyhnanek et al., 2012).

Diagnostická kritéria Alzheimerovy choroby

Od vydání diagnostických kritérií NINCDS-ADRDA v roce 1984 (McKhann et al., 1984) výrazně pokročila míra znalostí o patofyziologii a klinické manifestaci této choroby a došlo též k rozvoji nových diagnostických metod. Současně byly lépe definovány další klinické jednotky způsobující jiné degenerativní demence (demence s Lewyho tělísky - LBD, frontotemporální lobární degenerace - FTLTD). Byly charakterizovány biochemické, morfologické a klinické biomarkery AN umožňující časnou diagnostiku.

Z výše zmíněných důvodů byla v roce 2011 publikována nová diagnostická kritéria AN, a to nejen pro demenci při AN, (McKhann et al., 2011) ale i pro časná stádia AN a to pro použití v klinické praxi i ve výzkumu. V následujícím textu Vás seznámím s jejich základními principy a přínosem pro každodenní praxi.

Stádia Alzheimerovy nemoci	
	Možnosti diagnostiky AN
Preklinické stádium	Laboratorní a zobrazovací biomarkery (t.č. výzkumný koncept, bez bezprostředního klinického využití)
Mírná kognitivní porucha při Alzheimerově nemoci	Podrobné neuropsychologické vyšetření v kombinaci se zobrazovacími metodami (zejména MR) a biomarkery.
Demence při AN	Anamnéza, orientační neuropsychologické vyšetření, zobrazovací metody mozku. Možné potvrzení pomocí dalších biomarkerů.

Tabulka 6: Diagnostický postup v různých stádiích AN (reprodukováno z Vyhnálek et al., 2012)

Původní diagnostická kritéria NINCDS-ADRDA z roku 1984. (G. McKhann et al., 1984)

Vzhledem k tomu, že většina experimentálních prací byla provedena před vydáním nových diagnostických kritérií demence při AN, byla většina našich pacientů pro účely výzkumu diagnostikována pomocí původních kritérií. Ty jsou dle neuropatologických studií relativně sensitivní ve fázi demence, nicméně jejich specifita není příliš velká. Ve studii s 56 pacienty s neuropatologicky potvrzenou FTD a AD byla specifita kritérií NINCDS-ADRDA pro AD 93%, avšak specifita pouze 23% - velká část pacientů s FTD splňovala též kritéria NINCDS-ADRDA pro demenci při AD. (Varma et al., 1999) Z tohoto důvodu jsme aplikovali výše zmíněná kritéria až poté, co jsme nepotvrdili jinou etiologii demence. Na rozdíl od původních kritérií byly pro naše studie použity moderní diagnostické metody (MR mozku s volumetrickými sekvencemi, genetika Apo E). Vzhledem k tomu, že původní kritéria pro Alzheimerovu chorobu nerozlišují jasně stádia onemocnění a definice demence v těchto kritériích nebere v úvahu intenzitu příznaků a soběstačnost, byly v našich studiích pro účely diagnózy AD tato kritéria kombinovaná s kritérii AD dle DSM IV. (*American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Edn.*, 1994) Původní diagnostická kritéria Alzheimerovy choroby uvádím v tabulce 7 a původní kritéria NINCDS ADRDA pro demenci v tabulce 8. Kritéria AD dle DSM VI shrnuji v tabulce 9.

I. Klinická kritéria PRAVDĚPODOBNÉ Alzheimerovy choroby:

- Demence diagnostikovaná klinickým vyšetřením a dokumentovaná Mini mental state testem či podobným testem a potvrzená neuropsychologickými testy
- Deficit ve dvou a více kognitivních doménách
- Progresivní zhoršování paměti a dalších kognitivních funkcí
- Začátek mezi 40 a 90 lety (nejčastěji po 65 letech věku)
- Nepřítomnost systémového onemocnění či jiného mozkového onemocnění, které by mohlo vysvětlovat a způsobovat progresivní deficit paměti a kognice

II. Diagnóza PRAVDĚPODOBNÉ Alzheimerovy choroby je dále podporována:

- Progresivním zhoršováním specifických kognitivních funkcí jako jazyk (afázie), motorické dovednosti (apraxie) a rozpoznávání (agnosie)
- Porušené aktivity denního života a poruchy chování
- Rodinná anamnéza obdobného onemocnění, zejména bylo-li potvrzeno neuropatologicky
- Výsledky komplementárních vyšetření:
 - o Normální výsledek standardní analýzy mozkomíšního moku
 - o Normální vzorec či nespecifické změny na EEG
 - o Mozková atrofie na CT mozku s postupným zhoršováním na opakovaných vyšetřeních

III. Ostatní klinické známky slučitelné s diagnózou PRAVDĚPODOBNÉ

Alzheimerovy choroby po vyloučení ostatních příčin demence zahrnují

- Plateau v průběhu choroby
- Další přidružené příznaky deprese, insomnie, inkontinence, bludy, halucinace, verbální, emoční či fyzické „výbuchy“, sexuální poruchy, úbytek na váze,
- Ostatní neurologické příznaky zejména v pokročilejších stádiích choroby zahrnující motorické příznaky jako zvýšený svalový tonus, myoklonus či poruchy chůze
- Epileptické záchvaty u pokročilé choroby
- Normální CT mozku odpovídající věku

IV. Příznaky zpochybňující PRAVDĚPODOBNOU Alzheimerovu chorobu

- Náhlý iktovitý začátek
- Fokální neurologické příznaky jako hemiparéza, poruchy sensitivity, poruchy zrakového pole, poruchy koordinace v časných stádiích choroby
- Epileptické záchvaty nebo poruchy chůze při vzniku nebo v časných stádiích onemocnění

V. Klinická diagnóza MOŽNÉ Alzheimerovy choroby:

- Může být učiněna na základě přítomnosti syndromu demence při nepřítomnosti dalších neurologických, psychiatrických či systémových chorob dostačujících

k způsobení demence

- Může být použita ve výzkumných studiích, kdy je konstatován postupně progredující izolovaný kognitivní deficit při nepřítomnosti jiné identifikovatelné příčiny

VI. Diagnostická kritéria JISTÉ Alzheimerovy choroby jsou:

- Klinická kritéria pravděpodobné Alzheimerovy choroby
- Histopatologický průkaz choroby z biopsie či autopsie

VII. Klasifikace Alzheimerovy choroby pro účely výzkumu by měla zahrnovat

vlastnosti, které mohou rozlišit jednotlivé podtypy choroby jako např.:

- Přítomnost choroby v rodině
- Začátek před 65 lety věku
- Přítomnost trisomie 21. chromozómu
- Koexistence s dalšími chorobami jako například s m. Parkinson

Tabulka 7: Originální diagnostická kritéria AD dle NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984)

Kritéria demence dle NINCDS-ADRDA

Zhoršování paměti a dalších kognitivních funkcí ve srovnání s předchozím stavem dokumentované anamnesticky a potvrzené klinickým vyšetřením a neuropsychologickými testy.

Diagnóza demence nemůže být učiněna, jestliže jsou přítomny poruchy vědomí při deliriu, stuporu nebo koma, nebo jestliže jiné klinické abnormality brání adekvátnímu zhodnocení mentálního stavu.

Demence je diagnóza založená na chování a nemůže být určena na základě CT, EEG či jiného laboratorního vyšetření, ačkoli specifické příčiny demence mohou být určeny těmito metodami.

Tabulka 8: Kritéria syndromu demence dle NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984)

Diagnostická kritéria AD dle DSM IV (1994)

A. Vývoj mnohočetného kognitivního deficitu, který se projevuje oběma následujícími projevy:

1. Zhoršení paměti (neschopnost naučit se novým poznatkům a vybavit poznatky naučené dříve).
2. Nejméně jednou z následujících kognitivních poruch:
 - a. afázie (ztráta symbolické funkce řeči, vztahující se k chápání a vyjadřování myšlenek prostřednictvím slov)
 - b. apraxie (neschopnost provádět motorické aktivity navzdory neporušeným motorickým funkcím)
 - c. agnozie (neschopnost rozpoznávat nebo identifikovat věci navzdory nepoškozeným senzorickým funkcím)
 - d. narušení exekutivních funkcí (např. plánování, organizování, následnosti, abstrakce)

B. Kognitivní deficity podle kritérií A1 a A2 způsobují zřetelné zhoršení výkonu, sociálních a pracovních funkcí a znamenají zřetelné snížení oproti předchozí úrovni fungování.

Tabulka 9: kritéria AD dle DSM IV. (American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Edn., 1994)

Principy nových diagnostických kritérií demence při Alzheimerově nemoci dle McKhanna

Nová diagnostická kritéria demence při AN dle McKhanna z roku 2011 (McKhann et al., 2011) vycházejí z původních kritérií NINCDS-ADRDA, tyto kritéria aktualizují, rozvíjejí dle nových poznatků a do diagnostického procesu zapojují biomarkery.

Dle nových kritérií je diagnóza demence při AN 4 stupňový proces:

- 1) **Stanovení přítomnosti demence:** víceméně odpovídá původní definici – déletrvající nově vzniklé zhoršení kognice alespoň ve 2 kognitivních doménách (popř. v 1 kognitivní doméně spojené s poruchou chování či osobnosti) vedoucí k poruše soběstačnosti. Oproti minulé verzi diagnostických kritérií již není striktně vyžadována přítomnost poruchy paměti
- 2) **320,i** a poruchy osobnosti či chování jsou v tomto konceptu stavěny na úroveň kognitivní domény.
- 3) **Určení AN jako příčiny demence běžnými klinickými metodami:** v rámci tohoto kroku je definována diagnóza:

- a. „pravděpodobná demence při AN“ jako:

- i. přítomnost demence dle bodu 1
 - ii. anamnéza postupného vzniku a zhoršování
 - iii. **dominující porucha paměti**, nově z hlediska klinického připouští nová klasifikace i **neamnestické formy** (dominující anomie, vizuospeciální deficit či exekutivní dysfunkce)
 - iv. **nepřítomnost** výraznějších vaskulárních změn, nepřítomnost známek svědčících pro LBD, FTLT či jinou etiologii, nepřítomnost dalšího onemocnění či farmakoterapie, které by mohly významněji ovlivnit kognici.
- b. a diagnóza: „**možná demence při AN**“ pro pacienty s typickým klinickým profilem, ale atypickým (rychlý začátek) či neznámým průběhem choroby, popř. pro pacienty se smíšenou etiologií obtíží (se známkami cerebrovaskulárního postižení, známkami LBD či jiným onemocněním CNS ovlivňujícím kognici).
- 4) **Určení eventuální zvýšené pravděpodobnosti přítomnosti AN:** Nově definovaná diagnostická kategorie „**pravděpodobná demence při AN se zvýšenou mírou diagnostické jistoty**“ platí pro pacienty
- a. s klinicky dokumentovaným zhoršováním v čase na opakovaných kontrolách
 - b. **nebo** s prokázanou autozomálně dominantní mutací způsobující AN.
- 5) **Určení pravděpodobnosti přítomnosti AN patologie v mozku na základě zhodnocení biomarkerů:**
- Pro účely diagnostiky AN ve stádiu demence i MCI byly biomarkery rozděleny do 2 skupin – markery **ukládání beta amyloidu** a **markery neuronálního poškození** (viz tabulka 12 – strana 41). Výsledky biomarkerů mohou u pacientů s pravděpodobnou demencí při AN buď zcela **jasně podporovat diagnózu AN** (v případě positivity markerů ukládání beta amyloidu i neuronálního poškození), mohou diagnózu **podporovat částečně** (při pozitivitě jedné ze skupin biomarkerů) nebo mohou naopak diagnózu AN činit **velmi málo pravděpodobnou** (při jasné negativitě obou skupin biomarkerů).
- Zajímavá je nově zavedená diagnostická kategorie „**možná demence při AN s průkazem patofyziologického procesu AN**“ určená pro pacienty **klinicky** splňující kritéria **nealzheimerovské demence**, u nichž jsou nicméně buď pozitivní biomarkery AN či jsou prokázány neuropatologické změny AN v mozku při pitvě či biopsii.
- Použití biomarkerů v diagnostice demence při AN je nadále nepovinné a doporučené spíše pro výzkumné účely či u atypických případů.
- Další diagnostické skupiny:**

Jako „**patofyziologicky potvrzená demence při AN**“ bývá označována demence splňující klinická kritéria a navíc potvrzená patologicky.

Jako „**demence pravděpodobně nezpůsobená AN**“ je označována demence, která **a)** buď nesplňuje klinická kritéria AN, nebo **b)** je zcela vysvětlitelná jinou příčinou, která má minimální překryvy s AN (např. Huntingtonova chorea či demence při HIV), nebo **c)** demence, u které jsou **negativní obě skupiny biomarkerů AN** bez ohledu na to, zda splňuje či nesplňuje klinická kritéria demence při AN.

Principy nových diagnostických kritérií „MCI při AN“ (MCI due to AD) dle Albertové

Jako **MCI při AN** (Albert et al., 2011) bývá označována časná symptomatická fáze AN, kdy má pacient kognitivní deficit, který je důsledkem AN patologie, ale je ještě zcela soběstačný. Koncept **MCI při AN** se snaží v heterogenní skupině pacientů s MCI selektovat jedince s přítomností AN patologie.

Principem diagnostického procesu této entity je:

1) Potvrzení obecné diagnózy MCI dle klasické definice uvedené na začátku kapitoly.

V diagnostice **MCI při AN** je dále cenný průkaz dominující poruchy paměti. Pro interpretaci neuropsychologického vyšetření nejsou stanovena striktní cut-off kritéria ani jednotný protokol vyšetření a je ponecháno místo pro klinický úsudek.

2) Vyloučení jiné etiologie MCI než AN (zejména za pomoci klinického vyšetření, zobrazovacích a laboratorních metod) - např. vaskulární etiologie, LBD, FTLT.

3) Potvrzení longitudinálního zhoršování v čase

Při splnění kritérií 1-3 mluvíme o tzv. „MCI při AN splňující základní klinická kritéria“.

Zvýšení pravděpodobnosti přítomnosti AN patologie za pomoci biomarkerů. Pro účely diagnostiky **MCI při AN** se používají stejné biomarkery jako pro demenci při AN (viz tabulka 12), rovněž principy jejich interpretace jsou stejné jako pro demenci při AN - nejvyšší pravděpodobnost AN etiologie je u pacientů s pozitivitou obou skupin biomarkerů, nižší při pozitivitě pouze jedné skupiny, naopak negativita obou skupin biomarkerů činí diagnózu **MCI při AN** nepravděpodobnou. Rutinní použití biomarkerů není v tuto chvíli pro běžnou klinickou praxi doporučováno.

Pravděpodobnost AN patologie u pacientů s MCI zvyšuje též nález autozomálně dominantní mutace způsobující AN.^{1*}

Na základě nových diagnostických kritérií a po zohlednění aktuálních evropských doporučení (Hort et al., 2010) uvádím vyšetření doporučená pro klinickou praxi v ČR (Vyhnálek et al., 2012) - viz tabulka 11.

Vyšetřování likvoru navrhujeme v rutinní klinické praxi nadále provádět k vyloučení zánětlivé či paraneoplastické etiologie. Měření tripletu je v tuto chvíli k dispozici pouze ve specializovaných centrech a není rutinně hrazeno ze zdravotního pojištění. Jeho indikaci doporučujeme v současnosti u mladých pacientů a atypických případů. Měření tau proteinu je též velmi přínosné v kombinaci s proteinem 14-3-3 v diagnostice prionových onemocnění.

Originální anglický název	Navrhovaný český ekvivalent
MCI due to AD	Mírná kognitivní porucha při Alzheimerově chorobě
MCI due to AD – core clinical criteria	Mírná kognitivní porucha při Alzheimerově chorobě splňující základní klinická kritéria
Probable AD dementia with increased level of certainty	Pravděpodobná demence při Alzheimerově chorobě se zvýšenou mírou diagnostické jistoty
Possible AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process	Možná demence při AN s průkazem patofyziologického procesu AN
Pathophysiologically proved AD dementia	Patofyziologicky potvrzená demence při AN
Dementia unlikely to be due to AD	Demence pravděpodobně nezpůsobená AN

Tabulka 10: Nově zaváděné diagnostické termíny a návrh jejich překladu do českého jazyka. Reprodukováno z Vyhnálek et al., 2012.

¹ poznámka: **Genotyp ApoE4 je v nových diagnostických kritériích považován za málo specifický a není zahrnut do diagnostického algoritmu ve fázi MCI ani ve fázi demence.**

	Vyšetření	Typický výsledek u pacientů s AN ve stádiu MCI či demence	Význam vyšetření, komentář
Vyšetření doporučená v rutinní praxi	Anamnéza	Postupný začátek a zhoršování kognitivního deficitu, dominující porucha paměti	
	Neurologické vyšetření	Ve stádiu MCI a časně demence bez topického nálezu	Pozitivní topický nález poukazuje na pravděpodobný podíl jiné patologie (např. parkinsonský sy. u LBD, lateralizace u vaskulární složky, axiální jevy u FTLD)
	Kognitivní vyšetření	Dominující porucha paměti, dále přítomnost postižení dalších domén. Možnost atypických forem (anomická, vizuospeciální)	Podrobné neuropsychologické vyšetření vhodné ve stádiu MCI, u pacientů s demencí často postačující vyšetření screeningové kognitivním neurologem či psychiatrem
	Zobrazovací metoda mozku	Atrofie s převahou mediotemporálně a parietálně, nepřítomnost jiných změn	MR doporučeno u MCI, u demence vhodné minimálně CT mozku. V běžné klinické praxi možnost zhodnocení atrofie vizuálními škálami
	Základní laboratorní vyšetření včetně hormonů šž, v indikovaných případech hladina B12, sérologie infekcí (lues, lyme).	Normální u AN ve stádiu MCI i demence.	Vyloučení jiné příčiny kognitivního deficitu, záchyt komorbidit zhoršující klinický obraz
Vyšetření indikovaná ve specifických případech	Vyšetření mozkomíšního moku včetně stanovení biomarkerů neurodegenerace (beta amyloid, tau a fosfo tau)	Normální cytologický nález. Snížení beta amyloidu a zvýšení tau a fosfo tau je pro AN charakteristické	Vyloučení zánětu CNS, potvrzení AN
	Funkční zobrazovací metody (FDG-PET, perfuzní SPECT)	Regionální hypoperfúze či hypometabolismus mediotemporálně a parietálně	Potvrzuje lokalizovanou dysfunkci před vznikem atrofie, indikace např. v dif. dg. s FTLD či depresí

Tabulka 11: Návrh vyšetření pro diagnostiku AN v běžné praxi v ČR – shrnutí.

Reprodukováno z Vyhnálek et al., 2012.

Biomarkery Alzheimerovy choroby

Definice biomarkerů:

Obecná a uznávaná definice Biomarkers Definitions Working Group z National Institutes of Health charakterizuje biomarker jako „objektivně měřitelnou a hodnotitelnou vlastnost sloužící jako indikátor normálních či patologických biologických procesů či odpovědi na terapeutickou intervenci.“ (Atkinson et al., 2001)

V medicíně se pod pojmem biomarker rozumí měřitelná vlastnost, která odráží přítomnost či stupeň onemocnění. Obecně je za biomarker považováno vše, co může být použito jako indikátor fyziologického či patologického stavu organismu. Biomarkery jsou v medicíně rutinně používány k objektivní diagnostice onemocnění, určení rizika rozvoje určitého onemocnění, popřípadě k určení efektu intervence. (Strimbu & Tavel, 2010)

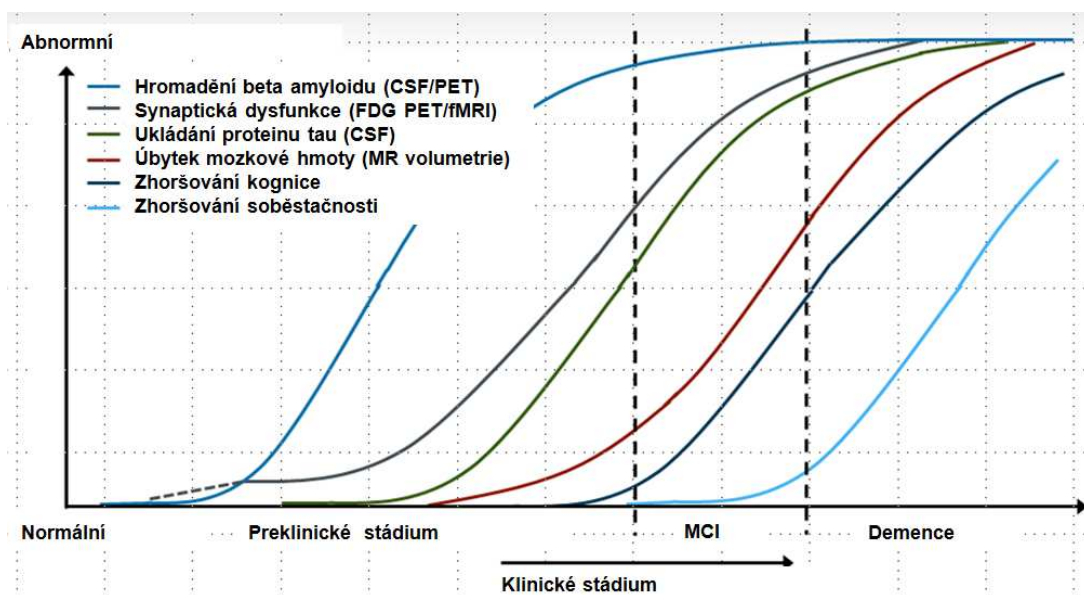
Rutinně užívané biomarkery jsou chemické (zvýšení CRP jako indikátor zánětu, elevace transamináz jako indikátor jaterní léze, zvýšení fosforylovaného tau proteinu v mozkomíšním moku jako indikátor alzheimerovské patologie), fyzikální (zvýšení tělesné teploty jako indikátor zánětlivého onemocnění, zvýšení nitroočního tlaku jako známka glaukomu), zvlášť se vyčleňují biomarkery molekulárně genetické (získané analýzou DNA).

Mezi biomarkery jsou zařazovány biomarkery biologické (např. většina klinického vyšetření – zvýšení šlachookosticových reflexů jako marker postižení pyramidové dráhy, systolický šelest nad aortální chlopní jako marker její stenózy). Mezi biologické biomarkery patří i vyšetření kognitivního stavu neuropsychologickým vyšetřením.

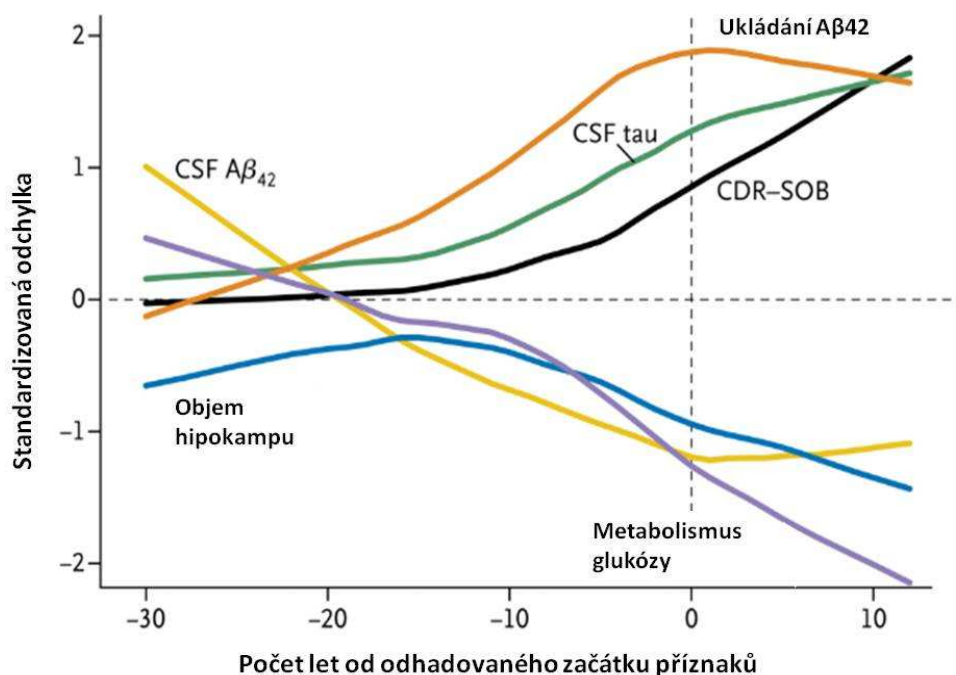
Použití biomarkerů v diagnostice Alzheimerovy nemoci

Na základě pochopení velké části patofyziologických pochodů u AN byly v posledních 15 letech uvedeny do klinického užití biomarkery umožňující zvýšit sensitivitu i specifitu diagnózy AN. Tyto biomarkery byly zavzaty i do nových diagnostických kritérií všech 3 stádií AN. (Albert et al., 2011; Jack et al., 2011; McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011).

Současná představa o dynamice biomarkerů u AN, které jsou využitelné v klinické diagnostice, je schématicky znázorněna na obrázku 2. Reálná data od nosičů autozomálně dominantních mutací pro AD jsou pak na obrázku 3.



Obrázek 2: Schematické znázornění dynamiky biomarkerů u AN – na ose x čas – klinická stádía, na ose y míra abnormality biomarkeru. Dle Jack Jr et al., 2010.



Obrázek 3: Porovnání klinických, kognitivních, strukturálních, metabolických a biochemických změn v závislosti na čase v letech od očekávané manifestace příznaků u nosičů autozomálně dominantní mutace pro m. Alzheimer. Reprodukováno z (Bateman et al., 2012)

Předpokládá se, že akumulace betaamyloidu, která je jednou z časných patofyziologických změn u AN, předchází vlastní manifestaci onemocnění o několik desítek let, v okamžiku vzniku signifikantních příznaků již dosahuje stropového efektu, a proto biomarkery ve vazbě na betaamyloid (např. A β 42 v mozkomíšním moku) nevykazují dynamiku v průběhu klinické fáze onemocnění. Hromadění betaamyloidu je následováno synaptickou dysfunkcí a poruchou metabolismu glukózy detekovatelnou na vyšetření PET. (Jack, Jr. et al., 2010) Posléze je detekovatelné hromadění tau a fosforylovaného proteinu v moku a postupná atrofizace cílových struktur na MRI (u většiny pacientů se projevující jako atrofie mediotemporálního laloku). (Frisoni et al., 2010; Whitwell et al., 2009) Z hlediska kognice je velmi časnou abnormitou u AN porucha anterográdní paměti, ta dosahuje podlahového efektu ve většině testů ještě před vznikem syndromu demence. (Frisoni et al., 2010)

V této práci se věnuji zejména kognitivním biomarkerům a poruchám čichu a jejich užití v diagnostice a predikci vývoje kognitivního deficitu. Tyto biomarkery budou podrobně rozebrány v dalších kapitolách. Ostatní biomarkery zmiňuji pouze heslovitě v této kapitole.

V současnosti nejvíce používané chemické a fyzikální biomarkery přítomnosti AN změn v mozku, které byly zavzaty i do nových diagnostických kritérií AN, jsou shrnuty v tabulce 12.

Markery ukládání amyloidu β ($A\beta$) v mozkové tkáni
Snížení $A\beta_{42}$ v mozkomíšním moku
Pozitivní vyšetření PET s $A\beta$ vázícími ligandy (t.č. v ČR nedostupné)
Markery neuronálního poškození a neurodegenerace
Zvýšení tau a fosfo tau v mozkomíšním moku
Hypometabolismus v temporálním a parietálním kortexu na FDG-PET
Temporální a parietální atrofie na MRI mozku

Tabulka 12: Současná diagnostika AN – biomarkery biochemické, zobrazovací a funkční zobrazovací metody. Reprodukováno z (Vyhnálek et al., 2012)

Výše zmíněné biomarkery hrají významnou roli jak v diferenciální diagnostice kognitivního postižení, tak v predikci rozvoje demence u pacientů zdravých či u pacientů ve fázi mírné kognitivní poruchy.

Biomarkery AN v mozkomíšním moku

Snížení $A\beta_{42}$ a zvýšení tau a fosforylovaného tau proteinu v mozkomíšním moku s vysokou specificitou a sensitivitou odliší pacienty s demencí při AN od deprese, demence při m. Parkinson a zdravých kontrol. (Blennow & Hampel, 2003; Maddalena et al., 2003) Zvýšený fosfo tau je užitečný v diferenciální diagnostice AN a FTLD a demence s Lewyho tělísky. (Hampel et al., 2004) Mnohé výsledky diferenciálně diagnostických studií AN byly však zklamáním, což je vysvětlováno jak metodologicky, kdy pacienti byli diagnostikováni pouze klinicky, tak i existencí četných přechodných forem kombinujících několik typů patologií, popřípadě i faktem, že mikroskopické změny nacházené u pacientů s AN jsou i relativně častým nálezem u geriatrické populace bez anamnézy demence. (Engelborghs et al., 2008; Forman et al., 2006; Kotzbauer, Trojanowski, & Lee, 2001; Price & Morris, 1999) To dokazují studie s neuropatologickou konfirmací, kde markery v mozkomíšním moku rozlišily mezi neuropatologicky jasně diagnostikovanými případy s lepší sensitivitou a specificitou, než

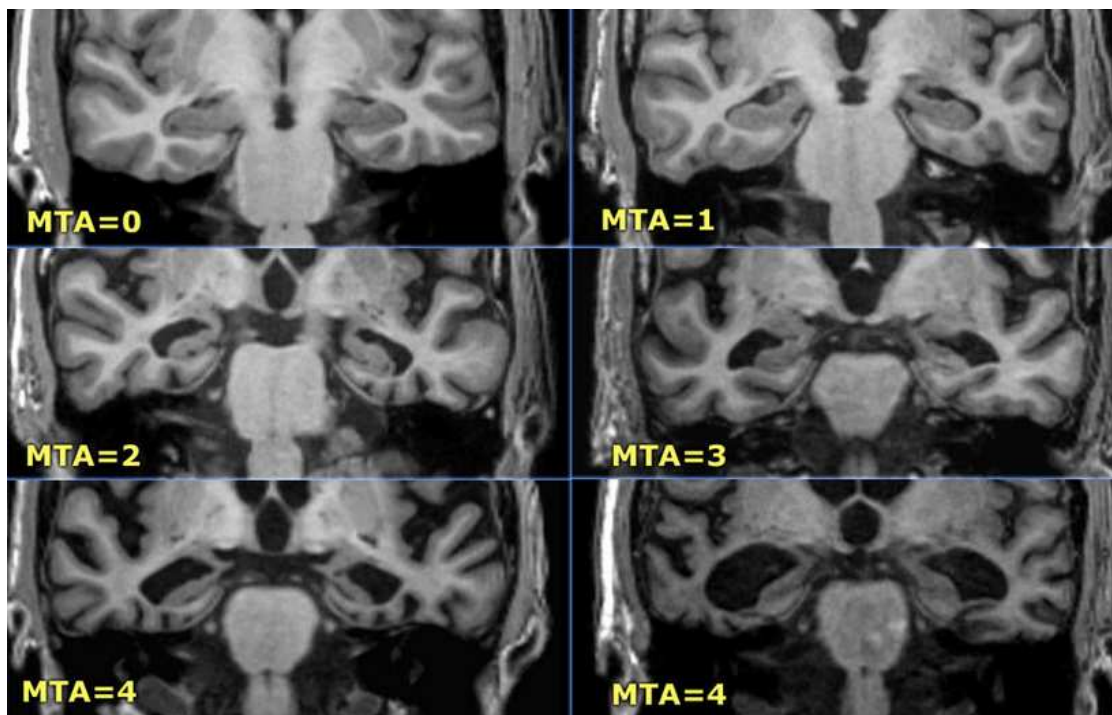
ve studiích založených na klinických diagnózách. (Bian et al., 2008; Clark et al., 2003; Engelborghs et al., 2008; Sunderland et al., 2003)

Snížení $A\beta_{42}$ a zvýšení tau a fosforylovaného tau proteinu v mozkomíšním moku jsou velmi užitečné i v predikci konverze do demence u pacientů s mírnou kognitivní poruchou, kdy dosahují sensitivity a specifity přes 80%. (Hansson et al., 2006) U asymptomatické geriatrické populace pak koreluje snížená hladina betaamyloidu s rizikem konverze do demence nebo s budoucím kognitivním zhoršením v čase. (Skoog et al., 2003; Stomrud et al., 2007)

Užití zobrazovacích metod v diagnostice AN.

Další důležitou metodou využívanou v časně diagnostice AN jsou zobrazovací metody a to v současné době zejména MRI mozku.

Kromě vyloučení vaskulárních lézí či jiné patologie slouží dnes vyšetření magnetické rezonance k pozitivní diagnostice AN. Degenerace hipokampů, která je časnou známkou AN, je na MRI detekovatelná jako hipokampální atrofie již ve stádiu MCI. (Jack, Jr. et al., 1999; Jack, Jr. et al., 1997) Měřením hipokampální atrofie a jeho změny v čase predikují progresi do demence Alzheimerova typu. (Anstey & Maller, 2003; den Heijer et al., 2006; Mungas et al., 2002). Měření objemu hipokampu lze provádět v tuto chvíli plně automatickým softwarem. (Fischl et al., 2002; Cherbuin et al., 2009; Shen et al., 2010) Alternativou jsou manuální volumetrické techniky, u nichž se určují hranice oblasti zájmu podle anatomického atlasu a následně se manuálně obkresluje. Manuální volumetrické techniky umožňují přesné změření struktury, ale jsou časově náročné a vyžadují hluboké anatomické znalosti dané struktury. (Cavallin et al., 2012) Pro klinické využití jsou dobrou alternativou vizuální škály, příkladem je 4 stupňová škála atrofie hipokampu dle Scheltense. (Scheltens et al., 1995) Atrofie hipokampu posouzená pomocí vizuální škály je schopna predikovat konverzi do demence u pacientů s MCI. (Korf et al., 2004) Názorný příklad stupňů atrofie hipokampu dle Scheltense je na obrázku 4. Jak prokázala naše studie, vykazuje tato škála malou interrater variabilitu a je jednoduše použitelná v klinické praxi. (Kadlecova et al., 2013)



Obrázek 4: Scheltensova MTA škála – reprodukováno z (Barkhof et al.,2012)

Screeningové testy a test hodin

Při diagnostice AN jsou zejména v ordinacích lékařů používány screeningové testy kognice. Jejich výhodami jsou zejména dostupnost, flexibilita, časová nenáročnost (doba administrace se pohybuje od cca 5 do 30 minut), v některých případech možnost retestu po relativně krátké době. Screeningové testy mívají také vysokou senzitivitu a specifitu pro syndrom demence. Screeningové testy bývají konstruovány jako zkrácené neuropsychologické baterie, případně jako komplexní či specifické jednotlivé úkony (např. test hodin aj.). (Nikolai & Vyhnalek, 2014)

Nejpoužívanějším screeningovým kognitivním testem v klinické praxi je **Mini Mental State Examination (MMSE)**. Tento test byl původně vyvinut k záchytu organicky podmíněných poruch kognice u psychiatrických pacientů a hodnotí orientaci, rozsah pozornosti, počítání, paměť a řeč. (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) T.č. je to patrně nejpožívanější screeningový test v kognitivní neurologii. (Velayudhan et al., 2014) Test obsahuje 11 položek a celkové maximální skóre je 30. Nevýhodou je malá senzitivita k poruchám paměti (pouze 3 body testují paměť) a k exekutivní dysfunkci, rovněž jazykové úkoly jsou poměrně málo obtížné. Test je validizován zejména k záchytu demence při AN a je málo senzitivní k záchytu demencí ostatní etiologie (FTLD, LBD). (Velayudhan et al., 2014) Vzhledem k nízké senzivitě je MMSE v diagnostice MCI u AN zcela nevhodný. Nízká senzitivita u pacientů s MCI je způsobena relativní jednoduchostí testu ve vztahu k paměti, malým zastoupením položek testujících paměť a chybením úloh na frontální funkce. Tyto nevýhody lze částečně řešit doplněním MMSE o krátké specifické testy zaměřené na frontální funkce - například v kombinaci s Testem hodin dochází k mírnému zvýšení senzitivity vyšetření u pacientů s MCI. (Cacho et al., 2010) V poslední době se však i vzhledem ke zpoplatnění MMSE prosazuje alternativní krátká screeningová baterie, **Montrealský kognitivní test (MoCA)** (www.mocatest.org - volně ke stažení, (Nasreddine et al., 2005)). Výhodou MoCA je zvýšení senzitivity testu u pacientů s MCI bez výraznějšího dopadu na specifitu a zároveň stále relativně krátká doba administrace (v praxi o něco déle než u MMSE, nepřesahuje však 12 minut). Senzitivitu a specifitu vybraných screeningových testů kognice uvádím v tabulce 13.

	MCI		Dementia	
	Cut-off/celkový skóre	Senzitivita / specifita	Cut-off / celkový skóre	Senzitivita / Specifita
MMSE	<26/30	18% / 100% (Z.S. Nasreddine et al., 2005)	<26 / 30	78% / 100% (Z.S. Nasreddine et al., 2005)
MoCA	<26/30	90% / 87% (Z.S. Nasreddine et al., 2005)	<26 / 30	100% / 87% (Z.S. Nasreddine et al., 2005)
ACE-R	Není k dispozici		<88 / 100	94% / 88% (Mioshi, Dawson, Mitchell, Arnold, & Hodges, 2006)
7 minutový test	Není k dispozici		Není uveden	95% / 93% (Topinková, Jiráček, & Kožený, 2002)
Test hodin	9/10	58% / 57% (Ehret et al., 2010)	6(8)* / 10	61% / 88% (Ladeira et al., 2009)

Tabulka 13: Sensitivita specifita vybraných screeningových testů kognice - reprodukováno z Nikolai & Vyhnaček, 2014

*Legenda: MMSE Mini Mental State Examination, MoCA – Montrealský kognitivní test, ACE-R – Adenbrookský kognitivní test – revised, *cut-off 6 pro pacienty do 8 let vzdělání, 8 pro pacienty nad 8 let vzdělání*

Mezi screeningové metody se řadí i testy vyžadující delší čas administrace (více než 15 minut). V České republice je používaným testem **Addenbrookský kognitivní test ACE-R**, který byl validizován na pacientech s AN (senzitivita pro cut-off 88 – 100%, pro cut-off 83 – 96,6%) (Hummelová et al., 2009). V praxi se můžeme setkat i s používáním Solomonova 7-minutového screeningového testu (Topinková, Jiráček, & Kožený, 2002), který však ve skutečnosti trvá déle než uváděných 7 minut, obvykle cca 20-30 minut. Použití testu hodin ve screeningovém je rozebráno níže.

Jak již bylo zmíněno, pro diagnostiku kognitivního deficitu v časných fázích AN jsou všechny screeningové testy pouze vodítkem a jejich výsledky zůstávají na pravděpodobnostní rovině. Neumožňují profilaci kognitivního výkonu a nemohou proto sloužit ke kvalitní diferenciální diagnostice. Pro další analýzu kognitivní výkonnosti je tedy nezbytné komplexní neuropsychologické vyšetření. Přesto doporučujeme jejich užívání i v neuropsychologických

bateriích na jejich počátku. Umožňují rychlý orientační vhled do kognitivní výkonnosti pacienta a mohou sloužit i jako dobrý orientační bod při porovnání výsledků v čase.

Test hodin

Jedním z testů tradičně používaných při screeningu kognitivního deficitu je test hodin. Test je rozšířen jak mezi neurology, tak psychiatry a praktickými lékaři. Úkolem vyšetřovaného je obvykle nakreslit hodiny, vepsat do nich čísla a pak zakreslit ručičky dle stanoveného času. Pro hodnocení kresby existuje velké množství skórovacích systémů, od klinického posouzení „ano“ nebo „ne“, (Nair et al., 2010) až po detailní 20 a více bodové systémy, které se zaměřují na jemné detaily v kresbě. (Pinto & Peters, 2009) Obvykle jde o kvantitativní ohodnocení chyb (Babins et al., 2008; Cohen et al., 2000; Shulman et al., 1993), které je však možné kombinovat s kvalitativním hodnocením postupu zpracování. (Rouleau et al., 1992)

Je pokládán za dostatečně komplexní metodu, protože pokrývá oblast sémantické paměti, vizuospeciální a exekutivní funkce, pozornost a porozumění jazyku. (Shulman, et al., 2000) Navzdory tomu, že existují jisté kvalitativní známky, které nám mohou pomoci v diferenciální diagnostice, není test hodin schopen diferenciálně diagnosticky rozlišit mezi demencemi různé etiologie (demence při m. Parkinson, demence s Lewyho tělísky a demence při AN). (Cahn-Weiner et al., 2003) Sensitivita a specifita pro záchyt počínající demence při AN není dostačující (76% a 81%) (Pinto & Peters, 2009) a je horší v porovnání s MMSE. (Tombaugh & McIntyre, 1992) Není proto překvapivé, že test vykazuje nízkou sensitivitu a specifitu pro diagnostiku MCI i při použití přesnějších skórovacích systémů. (Lee et al., 2008)

Navzdory tomu, že přesnost testu hodin pro detekci úbytku kognitivních funkcí u demence je dobře dokumentovaná (Arahamian et al., 2010; Brodaty & Moore, 1997; O'Rourke et al., 1997; Pinto & Peters, 2009; Scanlan et al., 2002; Shulman, 2000), existuje výrazně méně dat u populace pacientů s MCI. (Ehreke et al., 2011; Ehreke et al., 2010) Celkovou evaluaci testu hodin navíc komplikuje fakt, že jsou ve studiích často uváděny hodnoty senzitivity a specifity pro kombinované populace (např. odlišení jedinců s MCI a demencí od zdravých), které bývají přirozeně vyšší, než při jemnější a klinicky významnější analýze jednotlivých skupin (tedy odlišení jedinců s MCI od zdravých). (Nikolai et al., 2014)

Paměť - fyziologie a patofyziologie

Úvod a definice

Paměť je definována jako **schopnost živých organismů ukládat, uchovávat a vybavovat informace**. (Squire, Knowlton, & Musen, 1993) Často používaná je i definice, která vyšla z animálních výzkumů: **paměť je schopnost živých organismů měnit své chování na základě předešlých zkušeností**.

Jak se postupně rozšiřovaly znalosti o poruchách paměti, měnila a upřesňovala se klasifikace. Moderní éra výzkumů poruch paměti odstartovala v 50. letech popisem pacienta Henriho Molaisona, známého jako HM. (Scoville & Milner, 1957; Squire, 2009b) Tento pacient, který prodělal oboustrannou mezihipokampální resekci pro refrakterní epilepsii, manifestoval po operaci rozsáhlé poruchy paměti, které přetrvávaly po celý zbytek života. Výsledky vyšetření pacienta HM umožnily nejenom získat porozumění o důležitosti hipokampu v paměťových procesech, ale též založily počátky klasifikace poruch paměti na základě neuroanatomických podkladů. Pacient HM nebyl schopen udržet informace v paměti déle než několik minut, ačkoliv schopnost ihned reprodukovat řadu čísel či obrázků u něj byla zcela zachována. To umožnilo rozdělit paměť dle délky trvání na paměť krátkodobou a dlouhodobou. (Squire, Knowlton, & Musen, 1993) Toto dělení se udrželo do dnešních dnů a má výraznou důležitost v rutinní klinické praxi i ve výzkumu. Další skutečností zjištěnou u pacientů s hipokampální lézí bylo relativně selektivní postižení paměti deklarativní (vědomě si vybavovaných vzpomínek) a ušetření paměti nedeklarativní – schopnost automatismů a učení se pohybovým vzorcům. (Cohen & Squire, 1980) U pacienta HM bylo též konstatováno, že v rámci deklarativní paměti zůstaly ušetřeny vzpomínky na dětství a větší část doby před operačním zákrokem. To potvrzovalo Ribotovo pravidlo temporálního gradientu, které tvrdí, že stabilita

paměťové stopy je nepřímě úměrná době jejího vzniku – tj. nejstarší vzpomínky jsou z hlediska paměti ty nejstabilnější. (Squire, 1992)

Základní klasifikace paměti je dle délky trvání na paměť krátkodobou a dlouhodobou.

Paměť krátkodobá a pracovní

Paměť krátkodobá je definována jako paměť umožňující udržet informace po krátkou dobu.

Původní vymezení krátkodobé paměti oproti paměti dlouhodobé bylo dané **a)**

neuroanatomicky (ušetření krátkodobé paměti u pacientů s poškozením hipokampu a těžkou amnézií), (Shallice & Warrington, 1970; Squire et al., 1993) **b) neurofyziologicky** - původní

představou částečně platnou i dnes je, že podkladem je setrvalá aktivita neuronálních okruhů na rozdíl od tvorby trvalých změn ve funkčních spojeních u paměti dlouhodobé (Baddeley &

Warrington, 1970) a **c) z hlediska časového** – možnost vybavení z krátkodobé paměti jen po několik sekund až minut popř. po dobu, co je daný materiál v mozku opakován. (Peterson &

Peterson, 1959) Dalším výrazným funkčním rozdílem mezi krátkodobou je způsob kódování informace. Zatímco v krátkodobé paměti jsou slova kódována zejména fonologicky,

v dlouhodobé převažuje zapamatování sémantické. (Baddeley, 2012) Svou definicí se částečně překrývá s **pamětí pracovní**, která se jako koncept rozvinula z konceptu paměti krátkodobé.

Recentní práce doporučují používat termín krátkodobá paměť pro prosté přechodné ukládání informací a paměť pracovní pro ukládání informací spojené s jejich manipulací. (Baddeley, 2012)

Dle Baddeleyho je základním principem fungování krátkodobé paměti **fonologická smyčka**

(pro slova, čísla) či **vizuoprostorový náčrtník** (pro vizuální informaci). Nabyté informace

přetrvávají v tomto systému do té doby, než je pozornost přesměrována jiným směrem

(například krátkodobě zapamatované číslo při vyhledání v telefonním seznamu vymizí

z paměti po vyrušení). (Baddeley, 2012) Krátkodobá paměť má omezenou kapacitu (7 ± 2

itemy), tzv. Millerovo číslo. Kapacita krátkodobé paměti závisí z velké míry na charakteru

itemů (tzv. chunků), které si zapamatováváme. Je například prokázán vliv délky slova na

počet slov zapamatovatelných v krátkodobé paměti. Rovněž spojením itemů v logické celky

dokážeme výrazně zvýšit rozsah informací zapamatovaných v krátkodobé paměti. Za toto

spojování je zodpovědný tzv. epizodický buffer. (Baddeley, 2000) Oběma funkčním

systémům je nadřazena tzv. centrální operační jednotka, která ovládá a zpracovává informace.

Zdá se, že systém krátkodobé paměti komunikuje oběma směry se systémem paměti

dlouhodobé, kam zejména usnadňuje ukládání informací. Kazuisticky je však prokázáno, že

intaktní funkce krátkodobé paměti není nezbytná pro fungování paměti dlouhodobé a uložení do dlouhodobé paměti je patrně možné i jinými mechanismy.

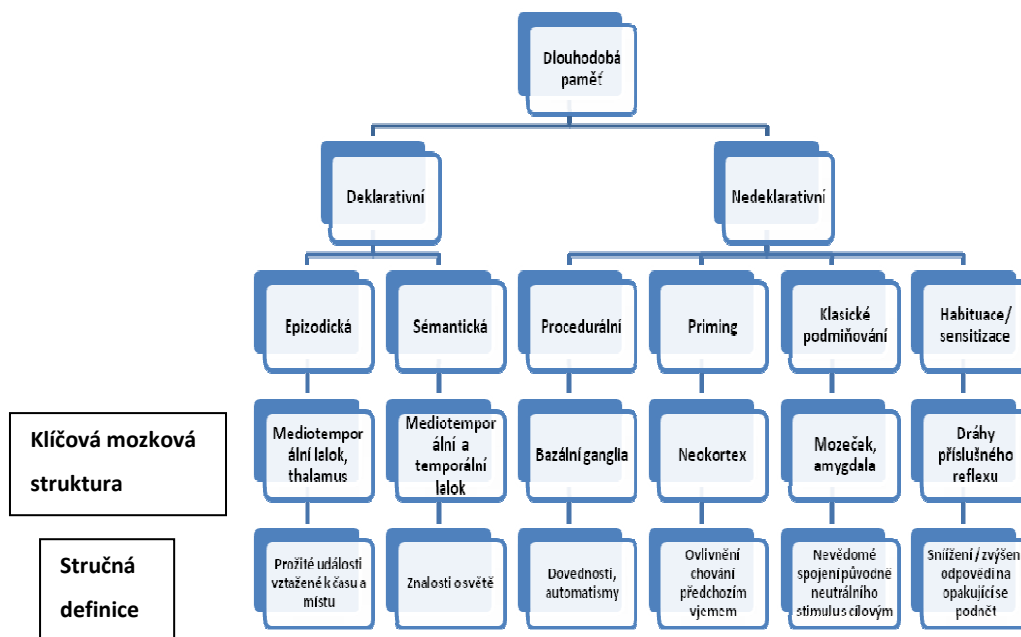
Navíc se v posledním desetiletí ukazuje, že fungování krátkodobé a dlouhodobé paměti je propojeno více, než se předpokládalo a někteří autoři dokonce na základě neurofyzilogických dat postulují, že systém krátkodobé paměti je neoddělitelnou součástí systému dlouhodobé paměti a nikoli samostatnou jednotkou. (Ruchkin et al., 2003)

Z hlediska neuroanatomického je funkce krátkodobé a zejména pracovní paměti závislá zejména na frontálním laloku a jeho okruzích. Fonologická smyčka pak může být poškozena u lézí dolních částí parietálního laloku a řečových center, vizuoprostorový náčrtník pak při lézi okcipitálního laloku a ventrální či dorzální dráze spojující jej s lalokem parietálním a temporálním. (Fuster, 2001; Muller & Knight, 2006)

Paměť dlouhodobá

Paměť dlouhodobá umožňuje udržení informace déle než několik minut a je minimálně závislá na intermitentní distrakci. Dle současných představ jsou informace z paměti krátkodobé přepisovány do paměti dlouhodobé. (Baddeley, 2012) Základní v klinice používaná klasifikace typů dlouhodobé paměti spolu s krátkou charakteristikou a klíčovými anatomickými strukturami je uvedena na obrázku 5.

Moderní klasifikace dále dělí dlouhodobou paměť na paměť deklarativní a nedeklarativní. (Squire & Zola, 1996) Deklarativní paměť je charakterizována vědomým vybavováním vzpomínek. Paměť nedeklarativní zahrnuje ostatní typy dlouhodobé paměti. Nedeklarativní paměť se projevuje činy. Naučený materiál v nedeklarativní paměti modifikuje chování bez toho, aby si musel subjekt cokoli vědomě vybavovat, a většinou i bez toho, aby si použití nedeklarativní paměti byl subjekt v dané chvíli vědom. (Squire, 2009b)



Obrázek 5: Schématicky znázorněná klasifikace dlouhodobé paměti na základě funkce a neuroanatomického substrátu, modifikováno dle (Squire & Zola, 1996)

Prostorová paměť

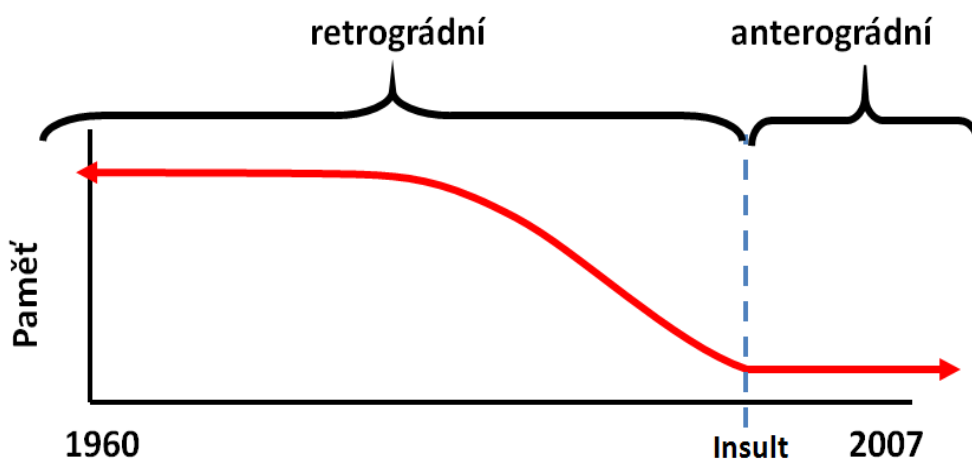
Vzhledem k metodice zvířecích pokusů se mnoho výzkumů týkalo též **prostorové paměti**, která je v současnosti považována za paměť částečně neurofyzilogicky i funkčně oddělenou od paměti deklarativní. (Moscovitch, et al., 2006) Prostorová paměť úzce souvisí s prostorovou navigací. Již před desítkami let byly ve zvířecích hipokampech izolovány neurony, které se aktivovaly konstatně poté, co zvíře dosáhlo určitého cíle/polohy, a byly pojmenovány place cells. (Moser, Kropff, & Moser, 2008) Fakt, že place cells zodpovědné za navigaci jsou součástí hipokampu, který je tradičně považován za strukturu zodpovědnou za tvorbu nových paměťových stop, je vysvětlován tak, že aktivita place cells je prvním krokem k tvorbě paměťové stopy v rámci prostorové paměti. Ze dvou základních druhů prostorové navigace je na hipokampu závislá zejména navigace allocentrická – navigace za použití vnějších orientačních bodů. O prostorové paměti a navigaci je pojednáno podrobněji v další části úvodu.

Deklarativní paměť, anterográdní a retrográdní amnézie, role hipokampu a frontálních laloků

Jak již bylo prokázáno na případu pacienta HM a dalších, je hipokampus klíčovou strukturou pro ukládání a konsolidaci nových informací do a v deklarativní paměti. (Cohen & Squire, 1981; Squire, 1992a; Squire, 2009a; Squire & Bayey, 2007)

Pacienti s hipokampální poruchou mají klasicky těžkou poruchu **anterográdní paměti** – nejsou schopni si uložit žádnou novou vzpomínku ani fakt. Anterográdní paměť testujeme ve většině testů paměti, které administrujeme při neuropsychologickém vyšetření.

Naopak se ukazuje, že hipokampus nehraje významnou roli při vybavování starších vzpomínek: (Squire, 2006) pacient HM i ostatní pacienti s hipokampálním postižením měli ušetřeny vzpomínky na dětství a pozdější výzkumy na těchto pacientech prokázaly typický gradient zmíněný výše. (Squire & Bayey, 2007) Tzv. **retrográdní amnézie** postihuje vzpomínky nabyté před poškozením hipokampu. V praxi se poškození hipokampu u lidí manifestuje poruchou vzpomínek až na několik let před inzultem a časový rozsah výpadku paměti je relativně úměrný rozsahu poškození. (Squire & Bayey, 2007) Retrográdní paměť pak v klinické praxi testujeme testy autobiografické paměti, u sémantické paměti pak např. testy rekognice známých osobností z různých období pacientova života. Analogický gradient poruchy paměti nalézáme i u pacientů s m. Alzheimer – viz dále. Časový gradient v poruše paměti je ilustrován na obrázku 6.



Obrázek 6: Schématická reprezentace poruch paměti u pacienta s bilaterálním hipokamálním insultem – těžká porucha anterográdní paměti po insultu téměř znemožňuje tvorbu nových vzpomínek, vzpomínky na dobu před poškozením vykazují typicky časový gradient s ušetřením vzpomínek na dětství a poškozením vzpomínek na dobu těsně před onemocněním.

Tyto údaje tedy prokazují, že zatímco při tvorbě nové paměťové stopy je hipokampus zcela nepostradatelný, v delším časovém horizontu již hraje jak při uchovávání tak při vybavování informací výrazně menší roli. Recentní výzkumy ukazují, že v dalším uchovávání i vybavování informace hraje výraznou roli mozková kůra a její konektivita. (Frankland & Bontempi, 2005; Smith & Squire, 2009)

Z hlediska role mozkového kortexu v deklarativní paměti je prozkoumána zejména role frontálního laloku. Je prokázáno, že pacienti s frontální lézí mají navzdory zdánlivému ušetření paměti v běžném kontaktu výrazné obtíže v různých specifických úlohách. Frontální léze se kromě výše zmíněné poruchy paměti pracovní manifestuje z hlediska deklarativní paměti jako:

- 1) Snížení volného vybavení v paměťových testech v důsledku poruchy strategie při vyhledávání informace.
- 2) Snížení schopnosti ukládání do paměti v důsledku poruchy pozornosti a strategie při ukládání informace.
- 3) Porucha zapamatování časového sledu událostí, která je jednou z příčin uvádění slov z předchozích testů (tzv. perseverace). (Simons & Spiers, 2003)

Tento fakt má pravděpodobně výrazný klinický dosah. V testech paměti, které fungují na principu zapamatování opakovaně čteného textu a volného vybavení bez nápovědy, selhávají kromě amnestických pacientů s hipokampální dysfunkcí i pacienti s frontální lézí, kteří jinak v běžném životě mají jen menší poruchy paměti. Za účelem specifické diagnostiky hipokampální poruchy byly zkonstruovány testy s kontrolovaným ukládáním a vybavováním s vodítky, které by měly uvedené problémy řešit a o kterých pojednávám v následujícím textu. (Carlesimo, Perri, & Caltagirone, 2011; Dubois et al., 2007)

Testy deklarativní paměti s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky

Na základě teoretických znalostí o fungování paměti (Baddeley et al., 1986) (Squire et al., 1993) a na základě studií fokálních lézí (Godefroy et al., 2009; Janowsky et al., 1989) byla postulována existence 2 základních rozdílných profilů poruch paměti: 1) v důsledku léze struktur frontálního laloku a jeho okruhů a 2) v důsledku léze struktur mediotemporálních. K odlišení těchto 2 typů postižení bylo doporučeno užití testů s **kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky (KUVV)** jako např. Grober Buschkeho test 16 slov. Procedura kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky je popsána v tabulce 14, typické nálezy u různých typů demencí pak v tabulce 15.

Test Enhanced Cued recall (ECR)

ECR test je součástí Sedmiminutového screeningového testu (7MST) (Topinková et al., 2002). Test využívá kategorickou nápovědu při ukládání i vybavování slov ve snaze usnadnit sémantické kódování a zvýšit vybavení. Test se skládá ze čtyř karet, na každé z nich jsou 4 černobílé kresby znázorňující běžné objekty (např.: hrozny, tygr, noha, stůl). Počáteční fáze kontrolovaného učení, kdy jsou pacientovi předloženy 4 kresby spolu s kategorickou nápovědou (Např.: Administrátor: "Jaké je zde ovoce?" Subjekt: "Hrozny") je následována fází kontroly uložení již bez prezentace kreseb (A.: "Jaké bylo na obrázku ovoce? S.: "Hrozny."). Tento postup se opakuje i s ostatními 12 obrázky. Následuje interferenční úkol a poté je pacient požádán, aby si volně vybavil co nejvíce objektů. Po skončení volného vybavení následuje vybavení s poskytnutím kategorické nápovědy u položek, které subjekt nevybavil. Hlavními sledovanými indexy bylo volné vybavení – ECR-FR a celkové vybavení ECR-TR (součet volného vybavení a vybavení s nápovědou). (Urbanova et al., 2014) Způsob testování v testu ECR odpovídá doporučenému paradigmatu k zachytu hipokampálního typu poruchy paměti. (Dubois et al., 2007; Nikolai et al., 2013)

Tabulka 14: Test paměti s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky – modifikovaná verze Free and cued selective reminding testu (FCSRT) - Enhanced Cued Recall (ECR test v České validované verzi) (Grober et al., 1988; Topinková et al., 2002)

Způsob testování v testu ECR odpovídá doporučenému paradigmatu k zachytu hipokampálního typu poruchy paměti. (Dubois et al., 2007; Topinková et al., 2002) Předpokládá se, že procedura kontrolovaného ukládání výrazně snižuje vliv pozornosti, strategie a pracovní paměti na uložení do paměti, vybavení s vodítky potom snižuje vliv strategie na vybavení. V obou případech je snaha o eliminaci vlivu frontálního laloku a selektivní testování hipokampální dysfunkce, která je definována jako „...porucha vybavení

z deklarativní paměti, která není normalizována užitím sémantických vodítek při užití procedury kontrolovaného ukládání“ (Dubois et al., 2007)

Typické nálezy u testů na hipokampální postižení na základě výsledků studií uvádím v tabulce 15.

	Hipokampální postižení	Frontosubkortikální postižení
Příklady etiologických jednotek	Alzheimerova choroba	Vaskulární demence, behaviorální forma FTD,
Neuropsychologický podklad	Porucha ukládání, uchovávání i vybavování	Převažuje porucha vybavování (jestliže je eliminován vliv pozornosti a strategie na ukládání při použití procedury kontrolovaného ukládání)
Postižená anatomická struktura	Hipokampus	Frontální lalok a okruhy frontálního laloku včetně bazálních ganglií.
Volné vybavení	Těžce postiženo	Středně těžce až těžce postiženo
Účinnost nápovědy	Minimální, nenormalizuje výkon	Nápověda výrazně účinná, téměř či úplně normalizuje výkon
Celkové vybavení	Výrazně patologické	Může být téměř normální až normální

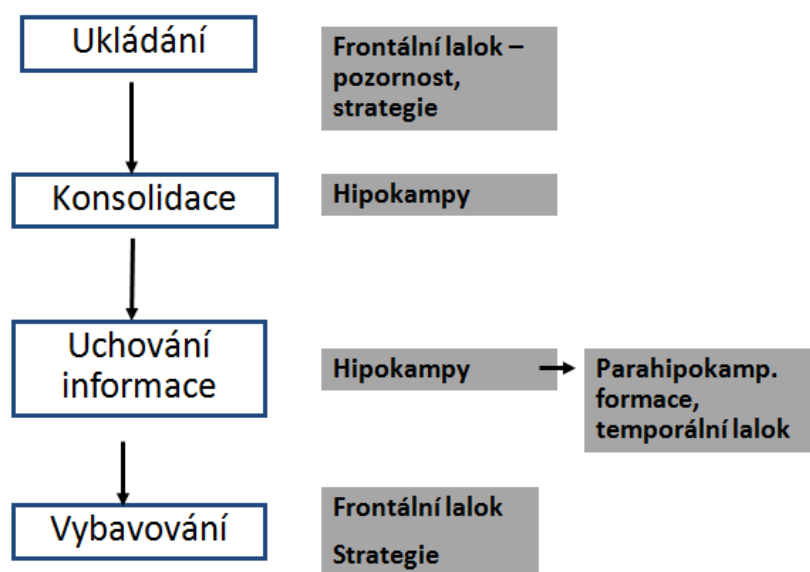
Tabulka 15: Typické výsledky paměťových testů u pacientů s různými typy demencí - kompilováno a vytvořeno za pomoci informací z těchto článků: (Carlesimo et al., 2011; Pasquier et al., 2001; Pillon et al., 1994)

Teoretický model, na kterém je založené použití testů s kontrolovaným ukládáním a vybavení s vodítky, vychází z představy, že podnět je nejprve zpracován a kategorizován v senzorických a asociačních oblastech mozku (parietální, temporální a okcipitální lalok), poté je informace předána do mediotemporálních oblastí, kde v další součinnosti se sensorickými asociačními oblastmi probíhá vlastní proces učení a konsolidace. Vybavování z paměti může být zprostředkováno vhodnými vodítky. Celý proces je pod silným vlivem frontálních laloků, které ovlivňují pozornost a strategii umožňující snažší zapamatování a implementují efektivní strategii pro vybavení. (Carlesimo et al., 2011) Při dysfunkci mediotemporálních struktur není informace vybavena v důsledku poruchy učení a konsolidace. Nemůže být proto v testech

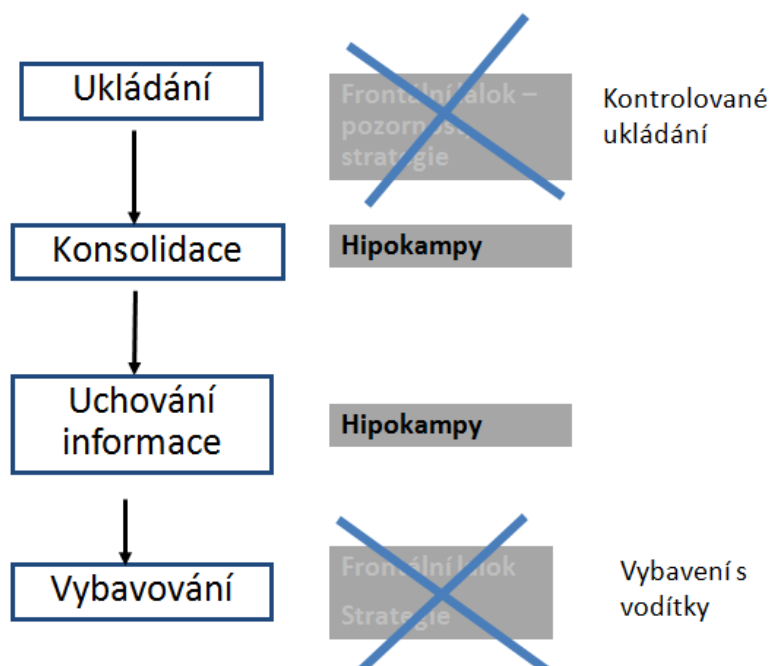
vybavena ani při použití vodítek – např. kategorické nápovědy. Pacienti s frontální dysfunkcí mají obtíže informaci adekvátně zakódovat a mají špatnou strategii při vyhledávání slov z paměti. Tito pacienti mají obecně při použití standardního paměťového testu bez KUVV nízké volné vybavení. Použijeme-li však test s kontrolovaným ukládáním usnadňující kódování a vybavení s vodítky, dosahují tito pacienti téměř normálního výkonu. (Carlesimo et al., 2011; Dubois et al., 2007; Pasquier et al., 2001; Pillon et al., 1994)

Zjednodušené schéma je uvedeno na obrázku 7a. Situace po použití KUVV paradigmatu pak na obrázku 7b.

a)



b)



Obrázek 7: a) schematické znázornění modelu, který byl podkladem pro klinické užití procedury KUVV, b) modifikovaná situace s vyřazením vlivu frontálního laloku při užití procedury KUVV.

I když byl princip použití testů s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky zahrnut do výzkumných kritérií Alzheimerovy nemoci (Dubois et al., 2007), je jejich nadřazenost nad paměťovými testy bez těchto paradigmat zdrojem diskusí.

Recentní studie analyzující souvislost likvorových biomarkerů s paměťovými skóre a srovnávající více paměťových testů mezi sebou dokazuje statisticky vyšší asociaci skóre paměťového testu využívajícího KUVV ve srovnání s testy bez této procedury a přináší tak nepřímý argument pro jejich klinické používání. (Wagner et al., 2012)

Studie s biomarkery zobrazovacími nachází u pacientů s lehkou AD vztah mezi objemem levého hipokampu a celkovým vybavením v testu FCSRT. Tento vztah nebyl zkoumán v časnějších stádiích. (Sarazin et al., 2010)

Diferenciální diagnostika demencí pomocí paměťových testů s KUVV

Studie ve fázi demence ukazují, že pacienti s klinicky diagnostikovanou demencí při AN mají při použití testů s KUVV v porovnání s tzv. subkortikálními demencemi (Progresivní supranukleární paralýza, Huntingtonova choroba a demence při m. Parkinson) horší volné vybavení. Rozdíl mezi těmito dvěma skupinami se výrazně zvýšil při vybavení s nápovědou, kdy pacienti ze skupiny subkortikálních demencí výrazně více těžili z nápovědy. (Pillon et al., 1994) Obdobná studie porovnávající pacienty s mírnou demencí při AN s bvFTD nachází dokonce podobný výkon ve volném vybavení u obou klinických podskupin, ale výrazný rozdíl ve vybavení s nápovědou, kde opět nápověda výrazně zlepšila výkon u pacientů s FTD. (Pasquier et al., 2001) V obou případech byla studie prováděna na poměrně malém počtu pacientů (pouze 15 pacientů ve všech skupinách v obou studiích, s výjimkou skupiny AD, která byla ve studii Pasquier dvojnásobná) a rovněž nebyly uvedeny sensitivity, specifity ani cut-off hodnoty, které by usnadnily uvedení testů v této indikaci do praxe.

Predikce demence pomocí testů s KUVV

V časové návaznosti na obě studie bylo doporučeno využití paradigmatu KUVV k testování pacientů v časných stádiích kognitivního postižení – ve stádiu amnestické mírné kognitivní poruchy. Je prokázána relativně dobrá specifita i sensitivity volného a zejména pak celkového vybavení u originálního 16 položkového Grober Buschkeho testu v diferenciaci pacientů s aMCI od norem, (Saka et al., 2006) nicméně relativně málo studií porovnávalo více paměťových testů mezi sebou. Ve studii s 48 položkovým testem RI 48 s KUVV paradigmatem mělo vybavení s nápovědou v tomto testu vyšší specifitu, než volné vybavení u testů bez KUVV paradigmatu, nicméně navzdory velkému množství položek měl nižší sensitivity než volné vybavení u testu verbální paměti bez KUVV procedury. (Ivanioiu et al., 2005) Vzhledem k tomu, že sama mírná kognitivní porucha je z velké části definována jako objektivní porucha paměti u jinak zdravého a soběstačného pacienta, jsou výzkumy zkoumající sensitivity a specifitu paměťových testů v diskriminaci aMCI a norem do jisté míry argumentující kruhem a tedy metodologicky napadnutelné. Při hledání argumentů pro použití KUVV procedury v klinické praxi se tedy musíme opírat o nepřímé argumenty a o longitudinální studie.

Z hlediska longitudinálních studií existují pouze 3 studie užívající moderní diagnostiku MCI a AD a zkoumající prediktivní schopnosti testů KUVV na rozvoj demence u pacientů s MCI. Studie Sarazina s 223 pacienty s aMCI prokázala vyšší sensitivitu (79,7 vs 71,2) a relativně srovnatelnou specifitu (89,9 vs 91,8) okamžitého celkového vybavení ve srovnání s okamžitým vybavením volným v testu s KUVV paradigmatickým. Oddálené vybavení bylo paradoxně méně citlivé i specifické, než skóre vybavení okamžitého. Test překonal v sensitivitě i specifitě neverbální Bentonův vizuálně retenční test. Porovnání s některým z analogických testů verbálních bez procedury KUVV nebylo provedeno. (Sarazin et al., 2007)

Další longitudinální studie, které byly provedeny u smíšené nedementní geriatrické populace (normy + MCI), nacházejí naopak zvýšené riziko konverze u pacientů s patologickým volným vybavením v testu FCSRT. (Grober, Lipton, Hall, & Crystal, 2000) Obdobný výsledek zvýšeného rizika AD u nedementní populace byl nalezen ve studii „3 cités“, kdy zejména skóre volného vybavování z paměti predikovalo ssice vysokou sensitivitou (92,3), avšak s nižší specifitou (63,9) rozvoj demence, nižší hodnoty byly při použití skóre celkového vybavení (69,2 a 76,7). (Auriacombe et al., 2010) Ani v jedné z těchto studií nebylo skóre porovnáno s dalšími relevantními testy verbální paměti.

Uvedená disproporce mezi výše zmíněnými třemi studiemi by mohla být vysvětlena relativně menším poškozením paměti v časných stádiích u pacientů v populačních studiích, kdy pacienti v preklinické a časné prodromální fázi AN ještě dokáží využít kategorické nápovědy, a tudíž je v predikci sensitivnější i specifitější vybavení volné, zatímco pacienti s aMCI při AN mají již těžké poškození paměti, nápověda u nich je méně účinná a skóre nízkého celkového vybavení tedy predikuje konverzi lépe. (Gainotti et al., 2014)

Nedeklarativní paměť

Na rozdíl od paměti deklarativní, která tvoří funkční celek, je nedeklarativní paměť anatomicky i funkčně heterogenní skupinou, jejíž společným jmenovatelem je fakt, že si subjekt vybavování z paměti neuvědomuje. Zahrnuje dovednosti, návyky, automatismy a do velké míry se podílí i na tom, čemu se říká osobnost. (Squire, 2009b)

Do nedeklarativní paměti patří **klasické podmiňování** definované jako naučené spojení původně neutrálního podnětu s podnětem cílovým. Typická reakce v dnes již legendárních pokusech I. P. Pavlova (např. slinění psa) na typický podnět (jídlo) je nahrazena stejnou

reakcí, ale na jiný podnět (zvuk zvonku, vysílaný zpočátku při podávání jídla). Moderní výzkumy klasického podmiňování používají často mrkací reflex a výzkumy tohoto paradigmatu prokázaly, že klíčovou strukturou pro tento typ paměti je nucleus interpositus mozečku. (McCormick et al., 1981)

Pod nedeklarativní paměť patří též **návyky, automatismy a dovednosti**. Jedním z impulsů ke zkoumání bylo zjištění disociace mezi porušením deklarativní paměti a ušetřením schopnosti učit se návyky a automatismy u pacienta HM a dalších pacientů s poškozením hipokampu.

(Squire, 2009a) Obrácená disociace deklarativní a nedeklarativní paměti byla posléze dokázána i u pacientů s poškozením bazálních ganglií. (Knowlton, Mangels, & Squire, 1996)

Pod nedeklarativní paměť patří i paměťové systémy zodpovědné za spojování si stimulů s negativním či pozitivním emočním nábojem. Sem patří i klasické **podmiňování strachu**, kdy je neutrální stimulus spojen s nepříjemnou odpovědí. Po naučení vyvolá tento původně neutrální stimulus u zvířete strach. Pro tento typ paměti je důležitá amygdala. (Maren, 2001)

Ukazuje se, že u lidí je mechanismus podmiňování strachu součástí patofyziologické kasády posttraumatické stresové poruchy, fobických poruch a jiných psychiatrických onemocnění. (Quirk & Mueller, 2008)

Dalším zajímavým typem nedeklarativní paměti je tzv. **priming**. Ten je definován jako nevědomá schopnost lépe či rychleji rozpoznat, popřípadě kognitivně zpracovat stimulus, se kterým jsme se setkali v nedávné minulosti. (Tulving & Schacter, 1990) V dnes již klasickém pokusu bylo prokázáno, že pacienti s hipokampální poruchou měli v porovnání se zdravými kontrolami normální výkon v testu doplňování konců slov u slov, se kterými se recentně setkali, zatímco selhávali v pokusu o jejich volné vybavení z paměti. (Graf & Mandler, 1984) Oproti původním předpokladům bylo prokázáno, že priming je oddělený od klasické familiarity, a byly publikovány případy amnestických pacientů s těžkým deficitem deklarativní paměti a intaktním primingem. (Levy, Stark, & Squire, 2004) Tím byla prokázána nezávislost primingu na klasických paměťových strukturách mediotemporálního laloku. Kromě těchto klasických pokusů se mezi priming řadí též např. ovlivnění rychlosti chůze v závislosti na tom, jaká hudba byla předtím pouštěna či jaká kniha čtena. Na primingu je též z velké části založen princip reklamy. (Karremans, Stroebe, & Claus, 2006)

Poruchy paměti u Alzheimerovy nemoci

Poruchy deklarativní paměti jsou pravděpodobně nejčasnější detekovatelnou poruchou kognice u pacientů s AN a též obvyklou příčinou konzultace lékaře. Jsou zachytitelné již několik let před vznikem demence. (Albert, Moss, Tanzi, & Jones, 2001)

Pouze malá část pacientů s AN (pacienti s atypickými formami – viz výše) nemá na prvním vyšetření detekovatelné výraznější postižení paměti.

Od začátku onemocnění již ve stádiu MCI je výrazný zejména **deficit ukládání a uchovávání** nových informací – deficit anterográdní paměti. Tyto defekty bývají dávány do souvislosti zejména s časnou hipokampální dysfunkcí. Na poruše ukládání se dále podílí i poruchy kódování nových informací, které jsou důsledkem narušení frontálních funkcí. (Buschke, Sliwinski, Kuslansky, & Lipton, 1997; Carlesimo et al., 1998)

Pro Alzheimerovu chorobu je dále charakteristické **rychlé zapomínání** zejména v prvních desítkách minut. Nejcitlivější na detekci postižení paměti v testech je proto test oddáleného vybavení, který již v časných stádiích onemocnění vykazuje výrazný podlahový efekt a nehodí se tak pro longitudinální sledování pacientů s demencí. (Larrabee, Youngjohn, Sudilovsky, & Crook, 1993)

Pacienti s AN mají též problém s vybavováním informací. Tyto obtíže jsou však u nich z větší části důsledkem špatného ukládání a uchování informace a nikoli vlastní poruchy strategie při vybavení. Z tohoto důvodu pacienti s demencí při AN téměř **neprofitují z kategoričké nápovědy** při vybavení a též **rekognice** je u těchto pacientů výrazně postižena.

V testech se tyto poruchy projevují jako **plochá křivka učení, opakování slov** při vybavování, četné **konfabulace** - uvádění slov, které v testu nebyly přítomny.² (Lezak, Howieson, & Loring, 2012) Podrobné informace o významu testů s KUVV v diagnostice AN jsou uvedeny v předešlé části kapitoly.

Naopak relativně ušetřená i ve stádiu demence je **paměť procedurální**, která je závislá zejména na bazálních gangliích. U pacientů s AN je dlouho zachována schopnost motorického učení, postiženo je až učení komplexním úkolům. Z těchto důvodů v mnoha státech pacienti řídí automobil ještě ve stádiu lehké demence.

Paměť autobiografická - retrográdní je u pacientů s AN narušena později a typicky respektuje **časový gradient** relativně dobře ušetřenými vzpomínkami na mládí a výrazným

² Pro pacienty s AN je charakteristické uvádění nejčastějších zástupců dané kategorie - např. pes po kategoričké nápovědě zvíře. Pro pacienty s dominující frontální poruchou (např. pacienti s FTLD) pak v rámci perseverací slova z předchozích testů - např. 3 slova z MMSE

postižením paměťové stopy na nedávné události. (Kopelman, 1989) Tato disociace může být příčinou odkládání návštěvy lékaře v některých rodinách. („Zneklidnilo nás, že babička zapomněla, co dělala o prázdninách, ale vždy tak podrobně vyprávěla o svých příhodách z mládí, že jsme si mysleli, že nemůže mít Alzheimer.“)³

Paměť sémantická, která pravděpodobně sdílí s pamětí autobiografickou anatomický i neurofyzilogické korelát, je postižena později, než paměť epizodická. Ještě ve stádiu počínající demence je relativně nepostiženo vybavování dříve naučených znalostí, a proto je například možno použít v časných stádiích AN test informací z WAIS III jako validní odhad premorbidní úrovně.

Charakteristiky poruch paměti jsou shrnuty v tabulce 16.

³ Vzácnější obrácenou - paradoxní disociaci autobiografické paměti můžeme vidět u pacientů s podtypem FTLD - sémantickou demencí. Tito pacienti mají relativně zachovanou epizodickou paměť na nedávné události a výraznou ztrátu paměti na autobiografické události z dětství - více viz (Vyhnálek, Škoda, Varjassová, & Hort, 2005)

UČENÍ, VYBAVOVÁNÍ, REKOGNICE
Porucha učení – plochá učicí křivka
Oddálené vybavení Výrazně abnormní již po krátké latenci z důvodu rychlého zapomínání Masivní postižení volného vybavení (bez nápovědy) Vybavení s vodítky (např. kategorická nápověda) zlepšuje výkon jen částečně a to jen u lehce postižených pacientů
Přítomnost repeticí a konfabulací při spontánním vybavení i vybavení s nápovědou
Patologická rekognice , časté falešně pozitivní odpovědi (rozpoznávání slov, které nebyly v testu), odpovídá poruše ukládání a uchovávání informací
Anterográdní amnézie – výrazná, patrná v testech paměti
Retrográdní amnézie – přítomna, většinou nevyšetřována, klasický časový gradient s ušetřením paměti na starší události a postižením paměti na události nedávné
TYPY PAMĚTI
Epizodická – výrazné a časně postižení
Sémantická – postižena relativně méně a později
Procedurální – relativně ušetřená
NEUROPATHOLOGICKÉ KORELÁTY
Postižení epizodické paměti – postižení mediálního temporálního kortexu (hipokampus, amygdala, gyrus parahippocampalis)
Postižení sémantické paměti – postižení asociačního kortexu a gyrus parahippocampalis
Postižení kódování informací , organizace vzpomínek – frontální lalok
Zachovaná procedurální paměť – relativně nepostižená bazální ganglia

Tabulka 16: Poruchy paměti u Alzheimerovy choroby volně dle (Lezak et al., 2012)

Poruchy paměti u frontotemporální lobární degenerace

Vzhledem k tomu, že experimentální část této disertační práce zkoumá částečně i poruchy paměti u bvFTD, nastíním stručně současné znalosti o tomto problému i v této úvodní stati. Jak bylo napsáno již v předchozí části, dominuje u pacientů s bvFTD porucha funkcí frontálních laloků a jejich okruhů a konvexity temporálního laloku. Poruchy paměti jsou

většinou v pozadí a nepřítomnost výrazné amnézie je dokonce obsažena v klinických diagnostických kritériích. (Neary et al., 1998)

Paměť byla zkoumána samostatně i u dalších klinických podtypů FTLD.

Nejvíce výzkumu bylo zaměřeno na **sémantickou demenci**, u které je těžká porucha sémantické paměti jedním z definujících kritérií. (Neary et al., 1998) Kromě těžké poruchy sémantické paměti, která je patrně důsledkem poškození jak perirhinálního kortexu, tak konvexity temporálního laloku, je zajímavá též paradoxní disociace autobiografické paměti. (Adlam, Patterson, & Hodges, 2009; Hodges & Graham, 2001) Pacienti se sémantickou demencí si poměrně dobře pamatují vzpomínky z posledních několika dnů (Hodges et al., 1999) až měsíců, ale mají výrazný výpadek na vzpomínky z mládí. Tato tzv. paradoxní disociace autobiografické paměti popírá Ribotovo pravidlo a je v protikladu k poruchám paměti, které obvykle nacházíme u pacientů s AD. (Adlam et al., 2009; Hodges & Graham, 1998; Rosen et al., 2004)

Ušetření paměti z posledních dnů, které je výrazně patrné zejména při srovnání s pacienty s AD, je zajímavé v kontextu poměrně výrazné atrofie a neuropatologických změn v hipokampu u sémantické demence a bývá vysvětlováno jak rozdílným poškozením hipokampu u sémantické demence (výraznější postižení přední části a ušetření zadní u sémantické demence vs. rovnoměrné postižení u AD) (Davies et al., 2005), tak i souběžným postižením dalších struktur důležitých pro autobiografickou paměť u m. Alzheimer – precuneu a zadního cingula. (Hornberger & Piguet, 2012; Nestor, Fryer, Ikeda, & Hodges, 2003)

Pacienti se sémantickou demencí mají obtíže v testech anterográdní paměti. Deficit je více patrný v testech paměti verbální a zejména pak při volném vybavení. Výkon je výrazně zlepšen, jestliže podnětem testu jsou pouze slova pacientovi známá. Naopak paměť neverbální a rekonvence jsou u sémantické demence relativně ušetřeny. (Hornberger & Piguet, 2012) Pravděpodobným substrátem poruchy paměti u AD je kombinace postižení entorhinálního kortexu a hipokampu. (Simons et al., 2002)

Pacienti s **behaviorální formou frontotemporální demence** mají též poruchy paměti. Z recentních studií se zdá, že poruchy autobiografické paměti u této skupiny jsou mírné intenzity a nevykazují časový gradient typický pro pacienty se sémantickou demencí. (Nestor et al., 2002; Thomas-Anterion, Jacquin, & Laurent, 2000) Poruchy anterográdní paměti u bvFTD jsou přítomny, avšak většinou v klinickém obraze překryty výrazným dysexekutivním syndromem a poruchami chování, které dominují klinickému obrazu. Pacienti s bvFTD zaostávají v paměťových testech ve srovnání se zdravými kontrolami, ale skórují lépe než pacienti s AD. (Elfgren et al., 1994; Giovagnoli, Erbetta, Reati, & Bugiani, 2008; Lindau, Almkvist, Johansson, & Wahlund, 1998)

Zajímavé a poměrně charakteristické pro pacienty s bvFTD je relativní ušetření rekognice a porucha paměti zdrojové (paměť pro okolnosti a dobu, ze které vzpomínka pochází – porucha tohoto typu paměti má u pacientů s bvFTD za následek četné perseverace – udávání položek z předchozích testů). (Simons et al., 2002)

Testování paměti v klinické praxi

Kvalitní vyšetření paměti je v neuropsychologii kognitivních poruch geriatrické populace klíčové jak v diagnostice predementních stádií, kdy paměťové testy diferencují mezi pacienty s normálním stárnutím a mírnou kognitivní poruchou a pomáhají v předpovědi rizika konverze do demence, tak i ve stádiu demence, kdy pomáhá v diferenciální diagnostice demencí.

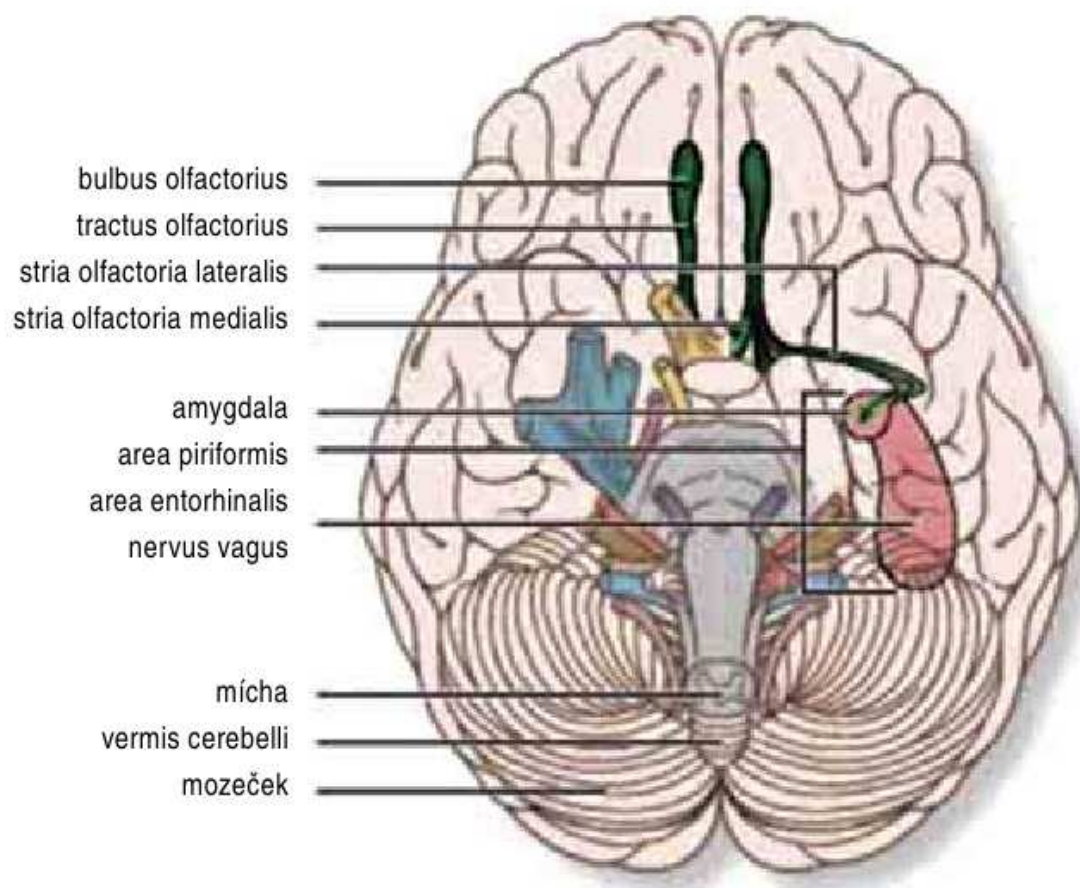
Vzhledem k tomu, že neexistuje celosvětově doporučená a akceptovaná neuropsychologická baterie pro vyšetření pacientů s mírnou kognitivní poruchou a demencí, je t.č. rutinně používáno celosvětově mnoho desítek paměťových testů. (Maruta et al., 2011) Tato heterogenita v užití testů spolu s neexistencí jasných cut-off hodnot je jednou z příčin obtížné porovnatelnosti a heterogenity studií u MCI populace. (Busse et al., 2003)

V klinické praxi jsou testy dlouhodobé paměti děleny dle **1) typu paměti**, kterou testují (deklarativní vs. nedeklarativní; testy deklarativní paměti se pak dále dělí na testy paměti epizodické a sémantické), **2) dle času uložení vzpomínek** - testy paměti anterográdní (většina paměťových testů) vs. retrográdní, **3) dle stimulu** – testy paměti verbální vs. neverbální, testy paměti verbální se potom dělí na testy využívající reprodukci seznamu slov a testy reprodukce příběhu, **4) dle mechanismu ukládání a vybavování** se potom rozlišují testy s kontrolovaným vs. bez kontrolovaného ukládání, testy s vybavením volným vs. s vybavením s vodítky, testy využívající rekognici. (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012) Klasifikace rutinně používaných testů paměti spolu s příklady je uvedena v následující tabulce 17.

Přehled rutinně používaných testů dlouhodobé paměti v neuropsychologické diagnostice kognitivních poruch dospělých		
		Příklad testu
Procedurální paměť		Hanojská věž, učení se čtení zrcadlového písma
Sémantická paměť		Kategorická fluence, NART, Informace z WAIS III
Epizodická paměť	Verbální paměť	AVLT, CVLT, LM, FCSRT
	Neverbální paměť	BVMT, BVRT, ROCFT, WMS - faces
	Verbální test – seznam slov	AVLT, CVLT
	Verbální test – reprodukce příběhu	LM
	Verbální paměť bez kontrolovaného ukládání a bez vybavení s vodítky	AVLT, LM
	Verbální paměť s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky	FCSRT
	Anterográdní paměť	Všechny výše zmíněné testy epizodické paměti
	Retrográdní paměť	AMI

Tabulka 17: Klasifikace rutinně používaných testů paměti – kompilováno autorem dle (Lezak et al., 2012; Strauss, Sherman, & Spreen, 2006) Legenda: NART – National reading test, AVLT – paměťový test učení – Auditory verbal learning test, CVLT – California verbal learning test, LM – logical memory test z WAIS III – test logické paměti, FCSRT – Free and cued selective reminding test, BVMT – Brief visual memory test, BVRT – Bentonův vizuálně retenční test, ROCFT - Rey-Osterrieth Complex Figure Test, WMS – faces – test zapamatování tváří z Wechslerovy paměťové škály WMS III, AMI – Autobiographical Memory Interview – test autobiografické paměti.

Poruchy čichu u neurodegenerativních onemocnění



Obrázek 8: Čichový mozek – reprodukováno z (Magerova et al., 2008)

Základy anatomie a fyziologie čichového vnímání

Čich patří mezi fylogeneticky nejstarší smysly. V praxi se na vnímání čichové informace u lidí podílí 3 funkční systémy:

- 1) Čichový systém
- 2) Chuť
- 3) Trigeminální systém

Chuť je zprostředkována chuťovými pohárky v dutině ústní, které přenášejí informaci o 5 základních chuťových vjemech (slaný, sladký, kyselý, hořký a tzv. umami).⁴

Receptory trigeminu v nosní dutině jsou stimulovány dráždivými vůněmi (čpavek a podobně) a dále přispívají k vnímání čichového vjemu. (Hummel & Livermore, 2002)

Samotný **čich** zprostředkovává vnímání pachů, které se k nosní sliznici dostávají ve vzduchu vdechovaném nosními dírkami. Při jídle jsou čichové vjemy zprostředkovány stimulací čichového epitelu nosohltanem a tento vjem dále významně doplňuje vnímání chuti.

V souvislosti s tím je zajímavé a klinicky důležité, že mnoho pacientů s poruchou čichu si stěžuje zejména na poruchy chuti.

Čichový epitel se nachází v horní třetině dutiny nosní a pouze cca 10% vdechovaného vzduchu se k čichovému epitelu dostává. Toto množství vzduchu výrazně závisí na způsobu dýchání a jeho zvýšením při tzv. čichání je možno částečně zlepšit vnímání vůní a tím i výkon v čichových testech. Je prokázáno, že změněný způsob nasávání vzduchu se zčásti podílí na horším výkonu parkinsoniků v čichových testech (Sobel et al., 2001), vliv je předpokládán i u pacientů s onemocněním motoneuronu. (Hawkes, 2003)

Látky obsažené ve vzduchu pronikají epitelovou membránou a aktivují čichové receptory.

Zajímavostí je, že čichové receptory, které jsou z histologického hlediska změněnými neurony, se neustále obnovují z bazálních buněk a jsou tak jedněmi z mála derivátů neuronů schopných regenerace. (Bergman, Ostergren, Gustafson, & Brittebo, 2002) Schopnost regenerace se snižuje s věkem. (Wilson, Yu, & Bennett, 2011)

⁴ Chuť umami byla identifikována jako 5. chuť relativně nedávno. Název je odvozený z japonštiny (umai, česky chutný, delikátní). Specifický chuťový receptor pro umami taste-mGluR4 byl objeven v roce 2000 a vnímá v jídle obsaženou aminokyselinu kyselinu glutamovou nebo její soli (glutamáty). (Chaudhari, Landin, & Roper, 2000)

Na rozdíl od 5 existujících typů chuťových receptorů je v lidském genomu kódováno cca **380 druhů čichových receptorů**. (Firestein, 2001) Vlastní receptor je součástí bipolární čichové buňky a funguje ve vazbě na G protein. (Rouquier, Blancher, & Giorgi, 2000) Počet receptorových buněk v čichovém epitelu se odhaduje na šest miliónů. (Moran, Rowley, Jafek, & Lovell, 1982) Každá čichová receptorová buňka exprimuje určitý typ receptorů, které jsou obsaženy na cílích zanořených v čichovém hlenu. (Menco & Jackson, 1997) Před vazbou na receptor musí molekula vnímaná jako pach překonat hlen pokrývající epitelie difúzí či pomocí vazby na specifický odorant binding protein. (Pevsner & Snyder, 1990) Čichové buňky exprimující stejný typ receptoru vysílají axon k specifickému glomerulu v bulbus olfactorius. Axony těchto buněk vytváří I. hlavový nerv – **nervus olfactorius**, který prochází skrz lamina cribriformis čichové kosti na spodinu přední jámy lebni do **bulbus olfactorius**, kde jsou axony přepojeny na **mitrální buňky**. Oblast lamina cribriformis je kritická pro mechanické natržení axonů při komoci mozkové a dalších kraniotraumatech, které mají často za následek výrazné zhoršení až ztrátu čichu. Přímá projekce receptorových buněk z nosní sliznice do mozku je potencionální branou vstupu virů a toxinů do mozku, kterým umožňuje obejít hematoencefalickou bariéru, a hraje tak roli v mnoha patofyziologických situacích. (Jackson, Tigges, & Arnold, 1979)

Axony mitrálních buněk dále probíhají jako II. neuron čichové dráhy v bulbus a tractus olfactorius a dále pak ve **stria olfactoria medialis a stria olfactoria lateralis** do čichové kůry - **primární čichové korové** oblasti (trigonum olfactorium, substantia perforata anterior, přední část uncus gyri hippocampi, menší část axonů je přepojena v entorhinální oblasti, pyriformní kůře, corpus amygdaloideum a septum verum). Primární čichová oblast zodpovídá za schopnost vnímat čichové podněty. Primární čichové oblasti jsou propojeny s dalšími oblastmi mozku, zejména pak s thalamem, který je dále propojen s cingulární kůrou a hipokampem, hypothalamem (který zajišťuje vegetativní odpověď na čichové podněty), s prefrontálním kortexem a insulou. (Čihák, Druga, & Grim, 2004) Oblasti podílející se na zpracování čichové informace jsou součástí limbického systému a jsou zapojeny do paměťových procesů, zpracování, vnímání a řízení emocí, což vysvětluje těsnou funkční souvislost čichových vjemů nejenom s ukládáním a vyvoláváním informací z deklarativní paměti. Neokortex, který dále zpracovává čichovou informaci, se označuje jako sekundární čichová oblast a je důležitý pro vědomé zpracování čichových vjemů. (Magerova et al., 2008)

Většina pachů se váže na několik receptorů současně a umožňuje tak vnímat několik miliónů druhů pachů. (Howard et al., 2009) Vnímání každé vůně je tak důsledkem unikátní kombinace současně aktivovaných receptorů. (Johnson & Leon, 2007)

Rozdělení a nomenklaturu základních poruch čichu uvádím v tabulce 18:

Porucha čichu

Kvantitativní	Hyperosmie	Přílišná citlivost, příliš silné vnímání čichových vjemů
	Normosmie	Normální vnímání čichových vjemů
	Anosmie	Kompletní anosmie – úplná ztráta čichu, žádný čichový vjem není zaznamenanatelný Funkční anosmie – širší pojem označující těžkou poruchu čichové funkce znemožňující v praxi vnímání pachů, zahrnuje jak kompletní anosmii, tak pacienty s téměř úplnou ztrátou čichu. Částečná anosmie – výrazně snížená citlivost k určitému druhu vůní v porovnání s populací, obvykle není považováno za patologické
Kvalitativní	Parosmie	Změněné vnímání pachu v přítomnosti čichového stimulu (čichové iluze)
	Phantosmie	Vnímání pachu bez přítomnosti čichového stimulu (čichové halucinace)

Tabulka 18: Základní klasifikace poruch čichu dle (Hüttenbrink et al., 2013)

Čich – metody vyšetření

Klinicky lze vyšetřovat všechny úrovně čichového vnímání:

1. **Čichová detekce** (vnímání podnětů kvantitativně vyjádřené čichovým prahem)
2. **Čichová diskriminace** (rozlišení různých vůní a pachů)
3. **Čichová identifikace** (přiřazení správného verbálního nebo nonverbálního označení čichového vjemu)
4. **Čichová paměť**, na které se podílejí deklarativní i nedeklarativní paměťové mechanismy. (Magerova et al., 2008)

Ve výzkumu lze funkci čichu vyšetřovat dále čichovými evokovanými potenciály (Rombaax et al., 2006) a metodou funkční magnetické rezonance. (Koizuka et al., 1994)

Z praktického hlediska jsou v klinické praxi i ve výzkumu nejčastěji používány testy čichové identifikace, které jsou jednoduše administrovatelné, časově relativně nenáročné a testují většinu struktur zapojených do čichového vnímání. Jejich nevýhodou je nízká selektivita – při patologickém nálezu testu čichové identifikace nelze říci, zda je porucha na úrovni čichové detekce, diskriminace či identifikace, výsledky v testech navíc mohou být ovlivněny

sémantickým deficitem či anomií. (Doty, 2007) Přehled publikovaných testů čichu je uveden v tabulace 19.

Alberta Smell Test (Green & Iverson, 1998)	Odor Memory Test™ (Choudhury et al, 2003)
Alcohol Sniff Test (Davidson & Murphy, 1997).	Odor Stick ID Test (Saito et al., 2006)
Amoore threshold test (Amoore & Ollman, 1983)	Pocket Smell Test™ (PST) (Solomon et al., 1998)
Barcelona Smell Test-24 (Cardesin et al., 2006)	Quick Smell ID Test™ (Q-SIT) (Jackman & Doty, 1999)
Biolfa® olfactory test (Bonfils et al., 2004)	San Diego Odor ID Test (Anderson et al., 1992)
B-SIT (aka Cross-Cultural SIT) (Doty et al., 1996)	Scandinavian Odor ID Test (Nordin et al., 1999)
CCRC Test (Cain et al., 1983)	Smell Diskettes (Simmen et al., 1999)
Combined Olfactory Test (Lam et al., 2006)	Smell Threshold Test™ (Doty, 2000)
Dutch Odour Identification Test (Hendriks, 1988)	Sniff Magnitude Test (Frank et al., 2003)
ETOC (Thomas-Danguin et al., 2003)	Sniff 'n Sticks Test (Kobal et al., 1996)
Jet Stream Olfactometer (Ikeda et al., 1999)	Toyota & Takagi (T&T) Olfactometer (Takagi, 1989)
Kremer Olfactory Test (Kremer et al., 1998)	T&T with computer sequences (Eloit & Trotier, 1994)
Le Nez du Vin (McMahon & Scadding, 1996)	UPSIT (Doty et al., 1984)
Odor Confusion Matrix (Wright, 1987)	Viennese Odor Test (Lehrner & Deecke, 1999)

Tabulka 19: Dosud publikované klinické testy čichu - reprodukováno z (Doty, 2007)

I když se schematicky rozlišují různé úrovně čichového vnímání, existují četné překryvy funkční i anatomické, pro což svědčí například fakt, že testy čichové identifikace silně korelují s testy čichového prahu. (Doty, Shaman, & Dann, 1984) Interpretace jednotlivých poruch čichu ve vztahu k čichovému nervu a strukturám čichového mozku tedy nemůže být zcela jednoznačná. Lze říci, že v případě izolovaného poškození čichové diskriminace je příčinou pravděpodobně centrální léze a naopak při relativně izolovaném poškození čichového prahu je poškození spíše periferní. (Hedner et al., 2010)

University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) (R. L. Doty, Shaman, Kimmelman, & Dann, 1984)

UPSIT je nejčastěji užívaným testem čichové identifikace ve výzkumu. Skládá se ze 40 čichových podnětů, které jsou obsaženy ve 4 sešitech. Vůně jsou uzavřeny v 10-50 µm polymeru, který je přichycen na hnědé proužky v testovacím sešitu. Vůně se uvolňují

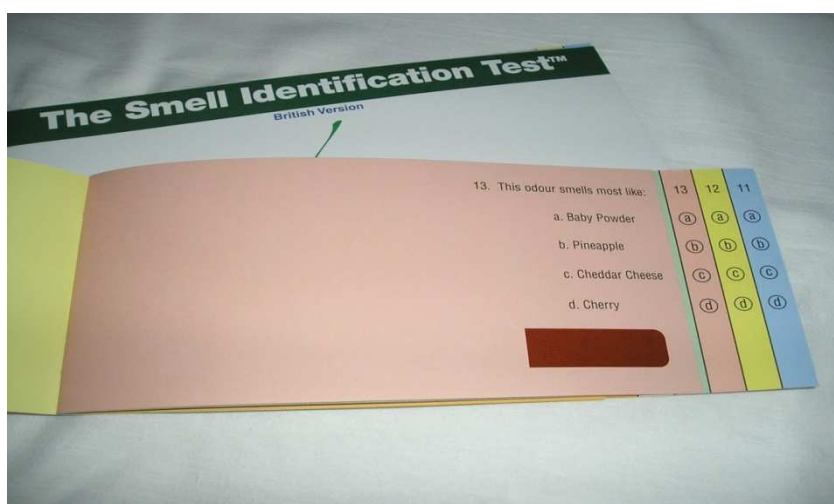
poškrábáním přiloženou tužkou. Jedná se o multiple choice test a subjekt vždy vybírá jednu ze 4 alternativních odpovědí. Test zjišťuje schopnost subjektu identifikovat vůně v nadprahovém rozmezí. Hlavním skóre testu je počet správně identifikovaných vůní. Výsledek se porovnává s percentilovými normami. Test je administrován samotným subjektem a test-retest reliabilita přesahuje 90%. (Doty, Shaman, & Dann, 1984)

Při administraci pacient poškrábe několika silnými tahy hnědý papírový proužek s obsaženými vůněmi a ihned si přivoní, poté zaškrtně jednu ze 4 nabízených odpovědí. V případě, že subjekt není schopen si test administrovat sám (např. pro poruchy zraku, jemné motoriky atd.), může být test administrován vyšetřujícím. K testu existují podrobné normy vázané na věk i pohlaví. (Doty, Shaman, & Dann, 1984) Příklad prvních deseti vůní je uveden v tabulce 20, foto testové knížky pak na obrázku 9.

I když byl test navržen k testování v nadprahovém rozmezí, je vzhledem k poměrně nízké intenzitě vůní výrazně závislý na čichovém prahu a korelace mezi výsledky v testu UPSIT a testy čichového prahu dosahují více než 80%. (Doty, Shaman, & Dann, 1984)

V současné době je test komerčně k dispozici ve 12 jazykových verzích, které jsou částečně kulturně adaptovány.

Na základě testu UPSIT byla později vyvinuta a validizována krátká 12 položková verze komercializovaná pod jménem Brief Smell Identification test (BSIT) a určená primárně do klinické praxe. (Doty, Marcus, & Lee, 1996)



Obrázek 9: Test čichové identifikace UPSIT – britská verze - foto testové knížky. Foto Martin Vyhnálek

1	Benzín	Pizza	Burské oříšky	Šeřík
2	Nakládané okurky	Ovocná žvýkačka	Mentol	Meloun
3	Rajče	Dětský pudr	Jahody	Mentol
4	Whiskey	Med	Citrón	Třešeň
5	Tráva	Pizza	Motorový olej	Ananas
6	Pes	Máta	Broskev	Kola
7	Banán	Česnek	Třešeň	Motorový olej
8	Dětský pudr	Hřebíček	Špagety	Banán
9	Hřebíček	Šeřík	Kůže	Jablko
10	Pes	Kokos	Sýr Cedar	Med

Tabulka 20: Test čichové identifikace UPSIT – britská verze. UPSIT je test čichové identifikace se 40 vůněmi administraný formou multiple choice testu. Ukázka prvních 10 podnětů. Podněty jsou schematicky znázorněny v tabulce, správné odpovědi jsou vyznačeny tučně. (Doty, Shaman, Kimmelman, et al., 1984) Český překlad – Martin Vyhnálek.

Fyziologické a patofyziologické faktory ovlivňující čich:

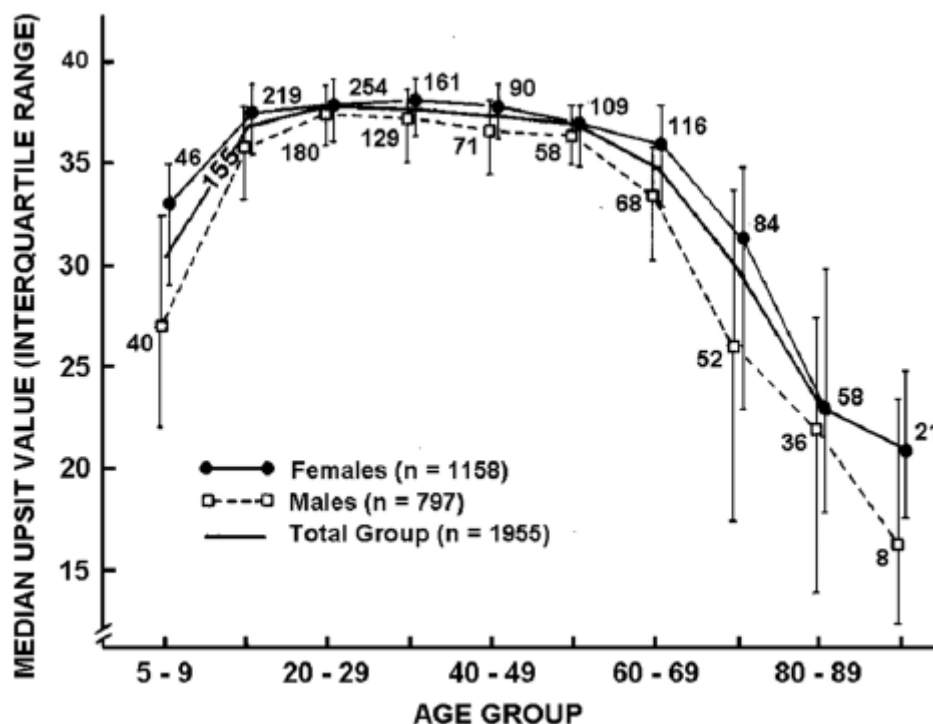
Věk

Stejně jako u ostatních smyslů dochází u čichu ke zhoršování s věkem. Věkem dané zhoršení čichu se nazývá presbyosmie. Dle amerických studií je v populaci mezi 65.-80. rokem věku prevalence poruch čichu odhadována na cca 50%, ve věkové skupině nad 80 let pak dokonce až 75%. (Doty et al., 1984; Duffy, Backstrand, & Ferris, 1995; Murphy et al., 2002) Mimo USA byl vliv věku na poruchy čichu zkoumán ve Švédsku, kde autoři nacházejí o něco nižší prevalenci (cca 25% u subjektů nad 50 let). (Bramerson, Johansson, Ek, Nordin, & Bende, 2004)

Věkově vázaná porucha čichu se manifestuje subjektivně jako porucha chuti a mnoho pacientů v praxi tyto obtíže udává. (Schiffman & Zervakis, 2002) Porucha čichu je též považována za jednu z příčin zvýšeného rizika úmrtí na otravu plynem ve starší populaci. (Santos, Reiter, DiNardo, & Costanzo, 2004)

Pro ilustraci uvádím křivku skóre v testu čichové identifikace UPSIT v závislosti na věku a pohlaví – viz obrázek 10.

Příčinou zhoršování čichu s věkem je kombinace faktorů ovlivňujících jak periferní struktury (nosní sliznice, čichový epitel), tak zhoršení funkce čichových mozkových center. Roli při zhoršování čichu hrají i časné neuropatologické známky neurodegenerativních chorob (m. Alzheimer, m. Parkinson). Blíže viz komplexní review. (Doty & Kamath, 2014)



Obrázek 10: Křivka skóre v testu čichové identifikace UPSIT v závislosti na věku a pohlaví. Čísla u křivky značí počet subjektů, u kterých bylo měření v dané věkové skupině prováděno. Reprodukováno z (Doty, Shaman, Applebaum, et al., 1984)

Pohlaví:

Většina populačních studií udává lepší čichovou identifikaci u žen než u mužů a to ve všech věkových skupinách. (Bramerson et al., 2004; Mullol et al., 2012; Murphy et al., 2002; Wysocki & Gilbert, 1989) Zhoršování čichu u jedinců mužského pohlaví kolem 55 let věku má podobný charakter jako u žen, kde ale nastává až o 20 let později. (Ship et al., 1996; Ship & Weiffenbach, 1993)

Lepší čich u ženského pohlaví se projevuje i v testech čichové detekce. (Wysocki & Gilbert, 1989) Výkon v čichových testech závisí na fázi menstruačního cyklu a je nejlepší v období ovulace a naopak se zhoršuje při menstruaci. (Doty, Snyder, Huggins, & Lowry, 1981)

I když existuje velké množství teorií, není příčina lepšího čichu u žen z hlediska fyziologického, sociálního ani evolučního t.č. ozřejmána. (Brand & Millot, 2001)

Kouření:

Dle studie zaměřené přímo na zkoumání vlivu kouření na čichové funkce, zhoršuje kuřáctví jak čichovou detekci, tak i diskriminaci a identifikaci a míra poškození je přímo úměrná kumulativní dávce vykouřených cigaret. (Katotomichelakis et al., 2007)

Další studie na 638 subjektech zjistila opět úměru poruch čichu u kuřáků (přibližně 2x větší riziko poruchy čichu u kuřáků ve srovnání s obecnou populací) a dále, že u exkuřáků je čich přímo úměrný času, který uplynul do doby, co přestali s kouřením. (Frye, Schwartz, & Doty, 1990) Výsledky zlepšení čichu po přerušení kouření nebyly replikovány v japonské studii. (Ishimaru & Fujii, 2007) Reverzibilita čichové poruchy u exkuřáků tedy není jednoznačně potvrzena.

Porucha čichu je u silných kuřáků často doprovázena poruchou chuti. (Vennemann, Hummel, & Berger, 2008) Jako příčiny poruchy čichu u kuřáků jsou uváděny jak toxicky navozené poškození receptorových buněk, tak i obstrukce horních cest dýchacích. (Katotomichelakis et al., 2007)

ApoE4 genotyp:

Jak jsem již zmínil v předchozím textu, kóduje gen pro Apo E plazmatický protein, který se účastní transportu lipidů, a jeho alela ApoE4 je v kognitivní neurologii známá jako nejvýraznější polymorfismus ovlivňující riziko vývoje Alzheimerovy choroby (Poirier et al., 1993) a riziko konverze z mírné kognitivní poruchy do AD. (Petersen, 2011)

Ukazuje se, že čichová identifikace se u nositelů ApoE4 alely horší s věkem rychleji v porovnání s nositeli ostatních alel. (Calhoun-Haney & Murphy, 2005) Vzhledem k tomu, že toto zhoršování je dokonce patrné jestliže statisticky kontrolujeme pro poruchu kognice, je možné, že ApoE4 je faktor ovlivňující čich nezávisle na Alzheimerovské patologii. (Olofsson et al., 2010)

Vliv dalších genů:

Ze studie na dvojčatech v geriatrickém věku vyplývá, že dědičnost hraje při čichové identifikaci ve starším věku (průměrný věk subjektů přesahoval 80 let) poměrně malou roli, heritabilita byla kolem 0,15. Zajímavé je, že v této populaci nebyl signifikantní ani efekt alely ApoE4, což ukazuje, že se vzrůstajícím věkem je čich ovlivňován spíše faktory prostředí. (Doty, Petersen, Mensah, & Christensen, 2011) Podporu pro to nalezneme i ve studii u dvojčat, kde byla u subjektů o 10 let mladších v testu čichové identifikace heritabilita cca 2x vyšší, než u starších dvojčat. (Finkel, Pedersen, & Larsson, 2001) I tak je heritabilita čichové identifikace výrazně nižší než např. kognice, která dosahuje v analogických studiích cca 0,7. (Doty et al., 2011)

Nově zjištěný je vliv polymorfismu genu pro brain derived neurotrophic factor (*BDNF*), kdy Val homozygoti u Val66Met polymorfismu manifestovali výraznější zhoršování čichové identifikace v čase ve srovnání s heterozyty Val/Met a homozygoty Met/Met. (Hedner, Nilsson, et al., 2010) Zajímavost tohoto údaje vyplyne na povrch zejména v kontextu znalostí o regeneraci čichového epitelu, který pravděpodobně podléhá vlivu BDNF, a údajů o tom, že horší čich je spojen s vyšší mortalitou ve stáří. (Wilson et al., 2011)

Nejčastější etiologie poruch čichu mimo neurodegenerativní onemocnění

Při využití vyšetření čichu v predikci a diferenciální diagnostice kognitivního postižení je třeba vzít v úvahu, kromě výše zmíněných fyziologických faktorů ovlivňujících čich, i další velmi časté příčiny poruch čichu. Dle populačních studií mají poruchy čichu, kromě neurodegenerativních postižení, nejčastěji tyto příčiny:

- 1) **Kraniocerebrální poranění (KCT)** – porucha čichu po KCT je nejčastěji důsledkem přetržení čichových filament v oblasti lamina cribrosa (nastávající někdy i při komoci mozkové) či méně často důsledek kontuze mozku. Poškození čichu nastává většinou ihned v návaznosti po KCT, dosahuje často anosmie a málokdy regreduje.
- 2) **Virový infek** může přímo poškodit čichové receptory. Ač se jedná o poměrně časté postižení, je většinou mírné intenzity a bývá plně reverzibilní.
- 3) **Chronická rhinosinuitida či nosní polypóza** zhoršují čich kombinací mechanických faktorů a poškozením čichového epitelu. (Deems et al., 1991) Zajímavé je, že odstranění

faktorů způsobujících obstrukci nevede často ke zlepšení čichu, což je ve shodě s údaji o poškození čichového epitelu při chronickém průběhu těchto chorob. (Doty & Mishra, 2001)

Z hlediska výzkumů poruch čichu je důležité mít tato častá poškození na zřeteli a pacienty s anamnézou KCT, chronické rinitis/sinusitis či zhoršení čichu jiné určené etiologie do studií zkoumajících čich ve vztahu k neurodegenerativním onemocněním nezařazovat, popřípadě tento fakt zohlednit v analýzách.

Porucha čichu u neurodegenerativních onemocnění

Čich byl zkoumán u velké části neurodegenerativních onemocnění z okruhu demencí, movement disorders i onemocnění motoneuronu. Postižení bylo identifikováno u velké části těchto onemocnění. Podkladem je postižení čichového epitelu či čichového mozku. Přehled o poruše čichu u vybraných neurodegenerativních onemocnění uvádím níže. Stupeň poruchy čichu u vybraných neurodegenerativních onemocnění shrnuji v tabulce 21.

Onemocnění	Stupeň poruchy čichu
Parkinsonova choroba	++++
Alzheimerova demence	+++
Choroba s Lewyho tělísky	+++
Amyotrofická laterální skleróza	+
Behaviorální varianta frontotemporální demence	++
Progresivní supranukleární paralýza	+
Kortikobazální degenerace	+
Esenciální tremor	0/+

Tabulka 21: Porucha čichu u vybraných neurodegenerativních onemocnění (volně dle Hawkes, 2003, aktualizováno a doplněno).

Porucha čichu u Parkinsonovy nemoci (PN):

Porucha čichu u neurodegenerativních onemocnění byla zmíněna již před mnoha desítkami let, první systematická publikace konstatující narušení čichu u m. Parkinson pochází z roku 1975. (Ansari & Johnson, 1975) Další studie u této choroby poruchu čichu potvrdily. (Doty, Deems, & Stellar, 1988; Hawkes, Shephard, & Daniel, 1997)

Podkladem je patrně kombinace degenerace čichového epitelu a mozkových čichových center. (Hawkes, 2003) Dystrofické neurity bez průkazu Lewyho tělísek byly prokázány v čichovém epitelu, nicméně současná přítomnost depozit betaamyloidu u pacientů poukazovala na možnou souvislost s konkomitantní patologií AN. (Crino et al., 1995) Jiná neuropatologická studie našla u pacientů s m. Parkinson depozita Lewyho tělísek v nucleus olfactorius anterior a též v mitrálních buňkách čichového epitelu. (Pearce, Hawkes, & Daniel, 1995)

U pacientů s m. Parkinson byla prokázána porucha čichového prahu, která nekorelovala s délkou trvání choroby, kognicí, motorickými funkcemi ani intenzitou třesu. (Quinn, Rossor, & Marsden, 1987)

Testy čichové identifikace u pacientů s PN pomocí testu UPSIT prokázalo poruchu u více než 80% pacientů, 42% pacientů mělo poruchu čichu dosahující stupně anosmie. Stupeň deficitu opět nekoreloval s délkou choroby. (Hawkes et al., 1997) Rozdíly v čichu v závislosti na pohlaví a typu choroby byly popsány v další studii, kdy muži se středně těžkým až těžkým postižením a s malým třesem či bez třesu měli signifikantně horší čichovou identifikaci v porovnání se ženami s lehkým postižením a bez třesu. (Stern et al., 1994) Deficit čichové identifikace byl potvrzen i testem Sniffin Sticks. (Daum, Sekinger, Kobal, & Lang, 2000)

V rozsáhlé multicentrické mezinárodní studii se 400 pacienty s m. Parkinson se u 96,7% pacientů s touto chorobou manifestovala již velmi časně porucha čichu a tato porucha je tedy považována za velmi spolehlivý marker choroby, který může být potenciálně použit v diferenciální diagnostice. (Haehner et al., 2009)

Porucha čichu je tedy považována za velmi časnou známku m. Parkinson a zdá se, že může předcházet motorické příznaky o několik let. Např. v prospektivní studii se zdravými příbuznými pacientů s m. Parkinson byla diagnostikována tato choroba během 2 let u 10% hyposmických a anosmických pacientů v porovnání s 0% u normosmické skupiny. (Ponsen et al., 2004) V Honolulu aging study se po 8 letech sledování ukázalo, že porucha čichu výrazně zvyšuje riziko pozdějšího vývoje m. Parkinson. Pacienti skorující v čichových testech v dolním kvartilu měli výrazně vyšší riziko rozvoje m. Parkinson ve srovnání s pacienty

skorujícími při první návštěvě ve 2 horních kvartilech (odds ratio 5,2) a porucha čichu předcházela manifestaci onemocnění o 4 roky. (Ross et al., 2008)

Choroba s Lewyho tělísky

Výsledky čichových testů u pacientů s klinicky definovanou chorobou s Lewyho tělísky prokazují poruchu čichové prahu i identifikace. (Liberini, Parola, Spano, & Antonini, 1999; Liberini, Parola, Spano, & Antonini, 2000) Jiná studie se 43 pacienty s neuropatologicky ověřenou LBD testovala pouze 1 vůni a potvrdila signifikantní postižení čichu u této diagnostické skupiny. (McShane et al., 2001)

Frontotemporální lobární degenerace

Termín FTLTD zahrnuje klinicky i neuropatologicky heterogenní skupinu degenerativních onemocnění definovaných dominujícím postižením frontálního laloku a frontotemporálního pomezí. Do skupiny FTLTD bývají z klinického hlediska zahrnovány: **behaviorální forma FTD** (bvFTD – ve starších klasifikacích často zmiňováno jako pouze FTD) a 2 jazykové varianty - **primární nonfluentní afázie** (PNFA) a **sémantická demence**. (Neary et al., 1998; Rascovsky et al., 2011; Snowden, Neary, & Mann, 2007) (V některých zejména neuropatologických klasifikacích jsou pod pojem FTLTD zahrnuty i parkinson plus syndromy – progresivní supranukleární paralýza a kortikobazální degenerace, které tvoří s ostatními podtypy FTLTD četné klinické i neuropatologické překryvy. (Cairns et al., 2007; McKhann et al., 2001) Tyto 2 klinické jednotky zmiňuji samostatně níže)

Na rozdíl od Parkinsonovy choroby či Alzheimerovy choroby existuje relativně málo dat o poruchách čichu u pacientů s FTLTD, zkoumána byla většinou čichová identifikace. Vzhledem k výrazné neuropatologické heterogenitě FTLTD a neustále se vyvíjející klasifikaci, existenci četných přechodných klinických forem a neexistenci studií poruch čichu u FTLTD s neuropatologickou konfirmací, je potřeba interpretovat stávající data s opatrností. Výzkumy čichu u pacientů s frontotemporální lobární degenerací ukazují konstatně poruchu čichové identifikace jak u pacientů s bvFTD (Luzzi et al., 2007; McLaughlin & Westervelt, 2008; Omar, Mahoney, Buckley, & Warren, 2013; Pardini, Huey, Cavanagh, & Grafman, 2009) tak u podtypu sémantická demence. (Luzzi et al., 2007; Omar et al., 2013) U sémantické demence je přítomna zejména porucha čichové identifikace. (Luzzi et al., 2007) Tyto poruchy čichu jsou doprovázeny i poruchami chuťové identifikace, která se může spolupodílet na poruchách příjmu potravy, které jsou často přítomny u FTLTD. (Omar et al., 2013)

Nedostatek informací o poruše čichu je zejména u pacientů s PNFA. Některé studie nachází poruchu čichu porovnatelnou s ostatními subtypy. (Omar et al., 2013) U smíšeného souboru pacientů s bvFTD a PNFA byla nalezena krátkým testem BSIT signifikantní porucha čichové identifikace srovnatelná intenzitou s pacienty s AD. (McLaughlin & Westervelt, 2008) Kazuistické sdělení nachází poruchu čichové identifikace u pacienta se sémantickou demencí a bvFTD, ale nikoli u pacienta s PNFA. (Rami et al., 2007) Nejasnosti panují i ohledně neuropatologické příčiny poruch čichu u FTLD. Zatímco někteří autoři se domnívají, že hlavní příčinou poruchy čichové identifikace u FTLD je postižení korových čichových oblastí, (McLaughlin & Westervelt, 2008; Omar et al., 2013; Rami et al., 2007) jiní spekulují o tom, že porucha je důsledkem postižení kognice. (Luzzi et al., 2007; Pardini et al., 2009)

Progresivní supranukleární paralýza (PSP)

Tři studie pracující s klinicky diagnostikovanými pacienty s PSP konstatovaly normální čich u této choroby a na základě těchto nálezů navrhuji využití testů čichu v diferenciální diagnostice parkinsonských syndromů. (Doty et al., 1993; Suzuki et al., 2011; Wenning et al., 1995) Jiné studie naopak konstatovaly postižení čichu u této choroby. (Muller et al., 2002; Silveira-Moriyama et al., 2010) Při podrobnějším zkoumání uvedené literatury je patrné, že studie, které nacházejí deficit čichu u PSP pracují s kognitivně postiženými pacienty s PSP a nacházejí vztah mezi mírou postižení kognice a čichu, (Silveira-Moriyama et al., 2010) zatímco ve studiích, které deficit čichu u PSP nenašly, byla porucha kognice jedním z vyřazujících kritérií. (Doty et al., 1993) Ve světle těchto nálezů a v souladu se současným poznáním neuropatologických změn u PSP se tedy zdá, že čich je ušetřen u převážně kmenové manifestace PSP, zatímco u PSP s funkčním postižením frontálního kortexu postižen je.

Kortikobazální degenerace (CBD)

Ve studii poruch čichu u parkinsonských syndromů byla u 1 ze dvou pacientů s kortikobazální degenerací zjištěna hyposmie, druhý byl normosmický. (Muller et al., 2002) Další studie s pacienty s parkinsonskými syndromy nenalezla ve skupině 7 pacientů s kortikobazální degenerací signifikantní poruchu čichu ve srovnání s kontrolami a navrhuje použití testů čichu pro diferenciální diagnostiku s m. Parkinson. (Wenning et al., 1995) Jiná studie prokazuje signifikantní poruchu čichu mírné intenzity u pacientů s CBD. (Luzzi et al., 2007) Recentnější studie u 25 pacientů s CBD ukazuje naopak relativně výrazné postižení čichové identifikace

v této skupině, dokonce převyšující postižení u bvFTD. (Pardini et al., 2009) V tuto chvíli se tedy zdá, že vzhledem k velmi malému množství dat o poruchách čichu a rozporuplným výsledkům nemůže být učiněn jednoznačný závěr o poruše čichu u této diagnostické skupiny. V průběhu posledních 15 let byl částečně přehodnocen koncept kortikobazální degenerace jako samostatné choroby a CBD je mnohými autory v současné době považována za syndrom. Vzhledem k četným neuropatologickým přesahům mezi CBD, PSP a ostatními podtypy FTLT (Kertesz & Munoz, 2004) a vzhledem k tomu, že klinická manifestace CBD tvoří často pouze přechodnou fázi a pacienti s CBD vyvinou v průběhu choroby další syndromy charakteristické pro jiné podtypy FTLT, (Kertesz et al., 2005; Kertesz & Munoz, 2004) je potřeba i data interpretovat komplexně s ostatními podtypy FTLT.

Onemocnění motoneuronu

Porucha čichové identifikace byla popsána v několika studiích s pacienty s klinicky definovaným onemocněním motoneuronu, údaje o míře postižení se ale liší. (Elia, 1991; Hawkes et al., 1998; Sajjadian et al., 1994) Zatímco Sajjadian nachází signifikantní postižení čichu u 3/4 svého souboru pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS) (Sajjadian et al., 1994), Hawkes konstatuje postižení jen u 9 z 58 pacientů a podrobnější subtypizací určuje postižení u bulbární formy. (Hawkes et al., 1998) Rozdíly ve studiích vysvětluje Hawkes možným vlivem respirační insuficience a s tím spojenou poruchou hlubokého dýchání nosem potřebnou pro správnou identifikaci vůní.

Esenciální tremor

Studie u pacientů s esenciálním tremorem nacházejí vesměs normální čichovou identifikaci (Busenbark et al., 1992), popřípadě lehké narušení (Louis, Bromley, Jurewicz, & Watner, 2002) a doporučují tedy test čichu jako jeden z pomocných testů v diferenciální diagnostice esenciálního tremoru a tremor dominantní Parkinsonovy choroby.

Alzheimerova choroba

Porucha čichu a postižení čichového mozku a nervu u AN je již několik desetiletí cílem četných výzkumů.

Porucha čichu u pacientů s demencí při AN byla prokázána na všech úrovních - čichové detekce, diskriminace i identifikace a je dáována do souvislosti jak s postižením čichového bulbu a nervu, tak i s postižením struktur temporálního a frontálního laloku. (Doty, Reyes, &

Gregor, 1987; Mesholam, Moberg, Mahr, & Doty, 1998) Relativně nejméně postižený se zdá být čichový práh. (Serby, Larson, & Kalkstein, 1991)

Dle neuropatologických studií je čichový bulbus postižen již v iniciálních fázích onemocnění (Braak & Braak, 1991), což koresponduje s nálezy poruchy čichu ještě před vypuknutím stádia demence – viz dále v textu. Postižení čichového prahu ve fázi demence koreluje s progresí choroby (Murphy, 1990) a je prokázána dokonce korelace objemu bulbus olfactorius s výkonem v testu MMSE u pacientů s AD a u MCI. (Thomann et al., 2009)

V neuropatologické studii u smíšené populace dementních a nedementních subjektů byla porucha čichu v testu BSIT asociována zejména s depozity tau proteinu v entorhinálním kortexu a CA1/subikulu hipokampu. Vztah s rozsahem tau patologie v dalších kortikálních oblastech nebyl signifikantní. (Wilson et al., 2007) K postižení čichu u pacientů s AD dále přispívá postižení insuly, thalamu a hypothalamu u této choroby. (Wang et al., 2010)

Počáteční nadějně zprávy o nálezu neuropatologických změn AD v histologických preparátech z čichového epitelu u pacientů s AD (Talamo et al., 1989) byly dalšími výzkumy rektifikovány – ukázalo se, že identické změny jsou přítomné i ve vzorcích od pacientů bez klinických známek Alzheimerovy choroby. (Trojanowski, Newman, Hill, & Lee, 1991) Následně se rovněž neprokázala klinická výtěžnost diagnostiky Alzheimerovy choroby z biopsie čichové sliznice. (Yamagishi, Ishizuka, & Seki, 1994)

I tak se zdá, že postižení čichu je neoddelitelnou známkou Alzheimerovy choroby a jako takové je navrhováno k použití v diagnostice AN. (Fusetti et al., 2010) Postižením čichu v časných stádiích kognitivního postižení se budu zabývat v následující kapitole.

Klinický význam vyšetření čichu

V současné době není na většině pracovišť používáno vyšetření čichu k rutinní diagnostice pacientů. Na základě provedených studií je předpoklad, že by vyšetření čichové identifikace a prahu mohlo být dalším argumentem zejména v diferenciální diagnostice parkinsonských syndromů a třesu. Normální čich u pacienta s tremorem by v případě klinických pochyb orientoval klinika spíše směrem k esenciálnímu tremoru a svědčil by proti m. Parkinson. Při pochybnosti v diferenciální diagnostice mezi akinetohypertonickou formou m. Parkinson a progresivní supranukleární paralýzou by čichové postižení svědčilo pro m. Parkinson. Vzhledem k tomu, že většina provedených studií zkoumající čich je založena pouze na klinické a nikoli neuropatologické diagnostice onemocnění a málokdy je součástí dlouhodobější longitudinální sledování, je potřeba výsledky interpretovat s určitou obezřetností a v kontextu výsledků dalších vyšetření.

Poruchy čichu u mírné kognitivní poruchy a v predikci patologického stárnutí

V předchozím textu jsem nastínil zhoršování čichu při stárnutí (presbyosmie) a poruchy čichu u neurodegenerativních chorob. Nyní shrnu stav současného poznání o poruchách čichu při patologickém stárnutí před vypuknutím syndromu demence – u pacientů s mírnou kognitivní poruchou a roli poruchy čichu jako prediktoru demence u starší populace.

Porucha čichu u amnestické mírné kognitivní poruchy

Porucha čichu u pacientů s aMCI byla konzistentně prokázána v několika průřezových studiích. (Djordjevic, Jones-Gotman, De Sousa, & Chertkow, 2008; Eibenstein et al., 2005; Lehrner et al., 2009; Westervelt, Bruce, Coon, & Tremont, 2008)

Ve studii s 29 pacienty s aMCI byli tito postiženi v čichové identifikaci v testu Sniffin sticks s 12 vůněmi ve srovnání s věkově vázanými kognitivně zdravými kontrolami. (Eibenstein et al., 2005) Zatímco většina studií zkoumala pouze čichovou identifikaci, pouze jedna se zaměřila na komplexní posouzení více čichových modalit a ukázala, že pacienti s aMCI mají převažující poruchu čichové detekce a identifikace, zatímco malá porucha čichové diskriminace může být vysvětlitelná zhoršením čichového prahu. (Djordjevic et al., 2008)

Studie zkoumající vztah mezi subjektivní a objektivní poruchou čichu neprokázala signifikantní korelace u pacientů s MCI. (Bahar-Fuchs, Moss, Rowe, & Savage, 2011)

Ojedinelá publikace prokazuje souvislost poruchy čichu s alelou ApoE4 u smíšené populace nedementních pacientů. (Wang et al., 2002)

Studie s testem UPSIT neprokázala rozdíl v čichové identifikaci u aMCI pacientů s pozitivitou PET vyšetření Pittsburskou substancí ve srovnání s negativními aMCI pacienty a autoři z výsledků relativně diskutabilně vyvozují, že porucha čichu u pacientů v časně fázi AN není v přímém kauzálním vztahu s betaamyloidem v mozku. (Bahar-Fuchs et al., 2010)

Porucha čichu u neamnestické mírné kognitivní poruchy

Vzhledem k prokázané poruše čichu u pacientů s FTLD, LBD i vaskulární demencí, což jsou demence, v které často konvertují pacienti s naMCI, bychom očekávali postižení čichu i u pacientů s naMCI. Několik existujících studií čichové identifikace nedospělo u pacientů s naMCI ke konzistentním závěrům. (Devanand et al., 2010; Lehrner et al., 2009; Westervelt et al., 2008)

Jedna studie nenašla signifikantní postižení čichové identifikace v testu UPSIT u pacientů s naMCI v porovnání s kognitivně nepostiženými věkově vázanými kontrolami. (Lehrner et al., 2009) Jiná studie konstatovala postižení čichu u pacientů s mírnou kognitivní poruchou (amnestická a neamnestická dohromady) v porovnání s kontrolní populací bez rozdílu mezi podtypy MCI. Přímé porovnání jednotlivých podtypů MCI s kontrolami nebylo v této studii publikováno. (Westervelt et al., 2008) V další rozsáhlé populační studii byli pacienti s MCI opět postiženi v čichové identifikaci jako skupina, avšak při dalších analýzách se pouze pacienti s aMCI lišili signifikantně od kontrolní skupiny. Rozdíl mezi pacienty naMCI a kontrolami a mezi pacienty s aMCI a naMCI nebyl signifikantní. (Devanand et al., 2010)

Longitudinální studie u nedementních pacientů

Existuje i několik studií, které pacienty s aMCI sledovaly longitudinálně a které prokázaly, že porucha čichu u této skupiny je nezávislý rizikový faktor kognitivního zhoršování a konverze do AD. (Devanand et al., 2000; Swan & Carmelli, 2002; Tabert et al., 2005)

Longitudinální studie u 589 starších subjektů bez kognitivního deficitu prokázala, že jedinci, kteří skórovali iniciálně pod 25. percentilem v testu čichové identifikace BSIT měli o 50% větší riziko rozvoje mírné kognitivní poruchy během 5 letého sledování ve srovnání s pacienty nad 75. percentilem a to i při korekci pro věk, pohlaví, vzdělání, kognitivní výkon a kouření. Porucha čichu byla spojena zejména s následným rychlejším zhoršováním v testech epizodické a sémantické paměti a psychomotorické rychlosti. Zhoršená čichová identifikace při první návštěvě navíc korelovala s horším výkonem v neuropsychologických testech při první návštěvě. (Wilson, Schneider, et al., 2007) Další studie u nedementní geriatrické populace ukázala, že zhoršení čichové identifikace v testu BSIT bylo nezávislým prediktorem zhoršování verbální paměti u těchto pacientů v následujících 4 letech. (Swan & Carmelli, 2002)

Studie u 173 nedementních subjektů (smíšená populace s normální kognicí a ve stádiu MCI) prokázala, že anosmie byla asociována s horším výkonem v kognitivních testech při prvním

vyšetření a v následujících 2,5 letech s výraznějším poklesem v testu MMSE. (Royall, Chiodo, Polk, & Jaramillo, 2002)

Souvislost poruchy čichu s následnou konverzí byla sledována u pacientů s MCI. Třileté sledování pacientů s MCI prokázalo, že konverze do AN byla nejlépe predikována kombinací testu UPSIT s testem paměti, MRI volumetrií struktur vnitřního spánkového laloku a dotazníku aktivit denního života. Statistický model s těmito prediktory dosáhl 90% specificity pro konverzi do demence. (Devanand et al., 2008)

Jiná studie sledovala 2 roky 90 pacientů, kteří byli iniciálně diagnostikováni jako MCI a vyšetřeni testem čichové identifikace UPSIT. Nízký výkon v testu UPSIT nesouvisel s dobou konverze do AD. Nicméně nízký výkon v testu čichové identifikace ve spojení s neuvědomováním si tohoto čichového deficitu již byl signifikantním prediktorem konverze a to i v modelu kontrolovaném pro poruchy paměti a pozornosti. (Devanand et al., 2000)

V klinicko-patologické longitudinální studii s testem BSIT u 471 subjektů bez kognitivního postižení korelovala porucha čichové identifikace s rychlostí zhoršování epizodické paměti. Třicet jedna pacientů z této studie prodělalo nekropsii a iniciální porucha čichové identifikace korelovala s úrovní AD patologie v mozku. (Wilson et al., 2009)

Souvislost poruchy čichu a kognice u pacientů s MCI a demencí

Vzhledem k blízkosti mozkových oblastí zodpovědných za čich a paměťových okruhů (zejména v oblasti vnitřní části spánkového laloku) bychom očekávali, že postižení čichu bude úměrné postižení paměti u pacientů s aMCI či AN. To bylo opravdu prokázáno na smíšené populaci kognitivně nepostižených seniorů a pacientů s aMCI a na smíšené populaci pacientů s aMCI a demencí. (Devanand et al., 2010; Djordjevic et al., 2008; Lehrner et al., 2009; Royall et al., 2002; Westervelt, Ruffolo, & Tremont, 2005). Separátní analýza úměry postižení v jednotlivých diagnostických skupinách nebyla dosud publikována.

Shrnu-li poznatky o poruchách čichu v časných stádiích kognitivního postižení, je patrné, že vyšetření čichu může být nápomocno v časně klinické diagnostice a predikci Alzheimerovy choroby, zvláště u pacientů s mírnou kognitivní poruchou a v počátečních stádiích demence a to zejména v kombinaci s ostatními biomarkery.

Prostorová navigace

Prostorová navigace je fylogeneticky velmi stará kognitivní funkce sloužící u zvířat zejména k vyhledání potravy, sexuálního partnera a k vyhnutí se predátorovi či nebezpečnému místu. Vyšetření prostorové navigace v Morrisově vodním bludišti patří ke standardům animálních pokusů v neurofyzilogii, v uplynulých desetiletích přineslo velké množství poznatků o fungování mozku a slouží též k testování vlivu nových molekul na kognici u modelových zvířat. (D'Hooge & De Deyn, 2001)

Z hlediska typů navigace je užitečné rozdělení na navigaci egocentrickou a alocentrickou.

- **Egocentrická navigace** je způsob orientace, kdy pozici cílového místa určujeme relativně k vlastní poloze. Využíváme při tom informací z vlastního těla (propriocepce, vestibulární ústrojí atd.). Cíl jsme schopni nalézt podle odhadu délky dráhy, jejího úhlu nebo tvaru pouze ve vztahu ke stejnému místu startu, které se tak nemůže měnit. Ze studií na zvířecích modelech i humánních studií u pacientů s fokálními lézemi vyplývá, že je pro tento druh navigace důležité striatum a parietální kůra. (Maguire et al., 1998; Petrides & Iversen, 1979; Stark, Coslett, & Saffran, 1996)
- **Alocentrická navigace** umožňuje najít cíl nezávisle na poloze vlastního těla a vyžaduje znalost vzájemných vztahů místa, kterého chceme dosáhnout, a orientačních bodů. Tyto vztahy jsou uloženy ve formě tzv. kognitivní mapy, která je vnitřní reprezentací okolního prostoru. Výhodou této navigace je flexibilita, kdy na cílové místo můžeme dojít z jakéhokoli výchozího bodu. Jak prokazují humánní i zvířecí studie, je tento typu navigace závislý zejména na hipokampu (více na pravém) a parahipokampální oblasti. (Morris et al., 1982)
- Je známo, že pacienti s AD a dokonce někteří pacienti ve fázi MCI mají ve svém životě obtíže s prostorovou orientací. Pacienti mají nejdříve obtíže s orientací v neznámém prostředí (nakupování, cestování atd.), v pozdějších stádiích pak i ve vlastním bytě a jeho bezprostředním okolí. (Cherrier, Mendez, & Perryman, 2001; Monacelli, Cushman, Kavcic, & Duffy, 2003)

V klinických experimentech byla prokázána porucha prostorové navigace u pacientů s AD jak v reálném prostředí nemocnice, tak i v kruhové aréně. (Cherrier et al., 2001; Kalova, Vlcek, Jarolimova, & Bures, 2005; Monacelli et al., 2003)

Tato porucha bývá vysvětlována kombinací postižení různých specifických funkcí. Porucha paměti brání pacientům s AN používat navigační strategie založené na zrakové analýze, dále pak efektivně si zapamatovat a používat orientační body. (Monacelli et al., 2003) Degenerace parietálního kortexu způsobuje poruchu multisensorické integrace při vnímání pohybu vlastního těla. (Tetewsky & Duffy, 1999)

Před publikací našich výzkumů, které jsou součástí této práce, existovala pouze jedna studie zabývající se prostorovou orientací u pacientů s MCI, která neprokázala deficit v této skupině pacientů. (Mapstone, Steffenella, & Duffy, 2003) Vzhledem k závislosti prostorové navigace na strukturách, které jsou postiženy časně v průběhu AN, již ve stádiu MCI, lze poruchu prostorové navigace u těchto pacientů předpokládat.

Výzkumná část

Cíle práce a hypotézy:

Experimentální práce byla zaměřena na možnosti časné diagnostiky kognitivního postižení s důrazem na testy paměti, testy prostorové navigace a screeningový test hodin a na určení role testů čichové identifikace v časné diagnostice onemocnění spojených s kognitivním postižením ve stáří.

Vzhledem k tomu, že počet článků k tématu disertační práce, jejichž jsem prvním autorem či spoluautorem, přesahuje dvacet, vybral jsem osm článků, které považuji z hlediska výsledků za nejrelevantnější. Teorii k těmto pracím jsem rozebral v části úvodní, v části experimentální pak diskutuji jejich výsledky a dále je uvádím v plném znění v příloze práce. Ostatní moje publikované práce uvádím pouze v závěrečném seznamu literatury.

Výzkumné otázky byly následující:

- 1) Odráží standardně používané paměťové testy postižení hipokampu u nedementní geriatrické populace? Který paměťový test odráží nejlépe hipokampální dysfunkci? Je rozdíl mezi testy konstruovanými speciálně k diagnostice hipokampální dysfunkce a mezi ostatními rutinně používanými paměťovými testy?** Na základě dostupné literatury a znalosti postižení anatomických struktur u pacientů v časné fázi AN jsme předpokládali, že test s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky bude lépe odrážet hipokampální dysfunkci, než testy bez tohoto paradigmatu (viz kapitola o paměti).
- 2) Dokáže paměťový test ECR s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky rozlišit mezi pacienty s lehkou demencí Alzheimerova typu a bvFTD? Budou výsledky natolik výrazné, aby byly aplikovatelné v klinické praxi?** Na základě dostupné literatury jsme předpokládali, že test s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky dokáže statisticky rozlišit mezi těmito dvěma skupinami, zejména v indexu celkového vybavení – viz úvod. Nebylo jasné s jakou sensitivitou a specifitou a tedy ani, zda výsledky budou aplikovatelné v klinické praxi.
- 3) Je test hodin použitelný jako screeningový test pro časnou diagnostiku kognitivní poruchy ještě před vznikem demence – ve fázi mírné kognitivní poruchy? Bude sensitivita a specifita tohoto testu vyšší při použití detailnějšího skórovacího**

systému? Zlepší se dále psychometrické vlastnosti jestliže bude test použit v kombinaci s testem MMSE?

V této studii jsme se zaměřili specificky na jedince s amnestickou MCI (aMCI) s cílem porovnat psychometrické charakteristiky testu hodin pro tři různé skórovací systémy: dva 18 bodové – dle Babinse (2008) a Cohena (2000) a standardně využívaný šestibodový systém dle Shulmana (2000). Předpokládali jsme přitom, že (i) detailnější skórovací systémy budou v porovnání s krátkou škálou přesnější v odlišení jedinců s aMCI a zdravých; a (ii) že kombinace skóre testu hodin a MMSE bude mít lepší psychometrické kvality než každá z metod použita samostatně.

4) Bude čichová identifikace vyšetřená námi sestaveným testem MHST postižena ještě před fází demence – ve stádiu MCI? Liší se postižení čichu u jednotlivých subtypů MCI? Existuje souvislost mezi postižením čichu a kognice u pacientů s MCI?

Na základě dostupné literatury (viz úvod) jsem předpokládal, že porucha čichové identifikace bude identifikovatelná testem MHST již ve fázi mírné kognitivní poruchy. Vzhledem k tomu, že je dokázáno, že pouze menší část pacientů s aMCI sd ve srovnání s aMCI md konvertuje do demence při AN (aMCI sd je považována za méně pokročilou fázi MCI a zároveň menší část pacientů s aMCI sd má poruchu paměti způsobenou alzheimerovskou patologií), předpokládal jsem menší postižení u aMCI sd. Na základě nejednoznačných nálezů v literatuře nebylo možné predikovat, zda pacienti s naMCI budou mít postižení čichové identifikace. Na podkladu neuropatologických změn u demencí, které jsou předcházeny naMCI jsem postižení čichové identifikace u těchto pacientů předpokládal. Vzhledem k tomu, že porucha čichu u incipientní AN souvisí s postižením mediotemporálních struktur, předpokládal jsem, že prokážeme vztah s postižením paměti. U naMCI jsem spekuloval o eventuální souvislosti s postižením exekutivních funkcí, které byly hlavní postiženou doménou v našem souboru pacientů s naMCI.

5) Je postižení čichu u pacientů s FTLD? Liší se postižení čichu u různých klinicky definovaných podtypů této choroby?

Na základě dostupné literatury a znalosti postižení cílových struktur u různých podtypů FLTD jsme předpokládali postižení čichové identifikace u pacientů s FTLD celkově, zejména pak u podtypu sémantická demence a bvFTD. Ne zcela jasné očekávání jsme měli u pacientů s progresivní nonfluentní afázií a progresivní supranukleární paralýzou, u kterých byla dosavadní literatura v rozporu. (viz kapitola o čichu)

6) Je porucha prostorové navigace změřená v zařízení blue velvet aréna (BVA) detekovatelná již ve fázi mírné kognitivní poruchy? Budou se pacienti s naMCI lišit

od pacientů s aMCI? Bude tato porucha prostorové navigace detekovatelná i analogickými počítačovými testy?

Z předchozí literatury jsme věděli, že prostorová navigace je postižena u pacientů s AN, údaje o postižení u MCI byly skoupé. Na základě znalosti anatomického substrátu prostorové navigace jsme předpokládali postižení již ve fázi aMCI, a dále mírnější postižení u pacientů s aMCI_s ve srovnání s aMCI_{md}. Vzhledem k rozporuplné literatuře, jsme nevěděli, jak budou skórovat pacienti s naMCI. Vzhledem k tomu, že počítačová verze věrně kopíruje uspořádání reálné arény předpokládali jsme, že bude též odrážet výsledky v této verzi.

- 7) Bude se prostorová navigace u pacientů s aMCI lišit v závislosti na typu postižení deklarativní paměti (pacienti s hipokampálním typem paměti vs. pacienti s nehipokampálním typem paměti)?** Předpokládali jsme, že aMCI pacienti s hipokampálním typem poruchy paměti (porucha oddáleného vybavení v testu používajícím kontrolované ukládání, která není výrazněji zlepšena kategorickou náповědou), kteří jsou považováni za pacienty v prodromální fázi AN, budou skórovat hůře v prostorové navigaci ve srovnání s aMCI pacienty s nehipokampální poruchou paměti (porucha paměti, která je normalizována či výrazněji zlepšena náповědou). U pacientů s hipokampálním typem aMCI jsme předpokládali zejména rozdíl v postižení v alocentrické paměti, u které je prokázána závislost na hipokampu, na rozdíl od paměti egocentrické, jejímž anatomickým substrátem je zejména striatum a parietální lalok.

Metody

Subjekty

V následující části uvádím postupy a diagnostická kritéria patientských skupin užívaných ve výzkumných pracích, které jsou součástí této disertace. Podrobná charakteristika patientských skupin je vzhledem k množství výzkumných prací uvedena v plné verzi článků.

Pacienti byli dispenzarizováni v Kognitivním centru Neurologické kliniky FN Motol a 2. LF UK v Praze, kam byli odesláni praktickým lékařem, ambulantním či nemocničním specialistou (neurolog, internista, psychiatr) nebo přišli na vlastní žádost, popřípadě na žádost rodiny. Část pacientů byla odeslána Alzheimerovským centrem. Všichni pacienti podepsali standardní informovaný souhlas a výzkumy byly schváleny etickou komisí 2. LF UK a FN Motol.

Všichni pacienti ve studii absolvovali standardní protokol skládající se z magnetické rezonance mozku, neurologického a komplexního neuropsychologického vyšetření, základního laboratorního vyšetření k vyloučení sekundarity obtíží. Neuropsychologický protokol a číchové testy jsou podrobně popsány v jiné části metod.

Vylučující kritéria: Do studie nebyli zařazeni pacienti s depresí (GDS více než 5) (Yesavage, 1988), pacienti s anamnézou psychiatrického onemocnění, pacienti s anamnézou jiného neurologického onemocnění, které by mohlo způsobovat kognitivní deficit (cévní mozková příhoda, kraniocerebrální poranění, nádor CNS atp.). Pacienti s jinými degenerativními chorobami CNS, než m. Alzheimer byli eventuálně zařazeni do studií zaměřených na nealzheimerovské demence (studie dle bodu 2 a 4 metod), do studií ostatních (studie s pacienty s MCI) nebyli zařazováni. Do studie nebyli zařazováni pacienti s výraznějším vaskulárním postižením na MRI mozku (Fazekasova škála více než 2). (Fazekas et al., 1987)

Pacienti s kognitivním postižením udávaným jimi samými či pečovatelem byli na základě výše uvedených vyšetření a dotazníků klasifikováni do následujících kategorií.

1) Pacienti s mírnou kognitivní poruchou:

Pacienti s MCI byli diagnostikováni na základě revidovaných Petersonových kritérií (R. C. Petersen, 2004) : pacienti či jejich pečovatelé udávali poruchu kognice, tato porucha byla

objektivizována neuropsychologickými testy, kde pacienti skórovali patologicky ve srovnání s věkově a vzdělanostně vázanými normami. Pacienti neměli narušené aktivity denního života (s výjimkou event. mírného narušení aktivit instrumentálních) a v dotazníku CDR skórovali maximálně 0,5. (Morris et al., 1997)

Na základě neuropsychologického vyšetření byli pacienti dále klasifikováni do následujících skupin:

Pacienti s **aMCI** měli poruchu paměti přesahující -1,5 standardní odchylky od věkově a vzdělanostně vázaných norem v paměťových testech. Pacienti s aMCI s izolovaným postižením paměti byli klasifikováni jako jednodoménová aMCI (aMCI_{sd}), pacienti s postižením další kognitivní domény (pozornost, exekutivní funkce, řeč či zrakově prostorové funkce) byli klasifikováni jako vícedoménová aMCI (aMCI_{md}). (Nikolai et al., 2012; Petersen, 2004)

2) Pacienti s naMCI měli intaktní paměť a neuropsychologické postižení v některé z nepaměťových domén (ve většině případů porucha pozornosti či exekutivních funkcí). Pacienti se subjektivně udávanou stížností na paměť, u kterých nebyl neuropsychologickým vyšetřením potvrzen kognitivní deficit a kteří neměli poruchu soběstačnosti, byli označeni jako pacienti se subjektivní poruchou paměti (SMC).

3) Pacienti s demencí při Alzheimerově chorobě (AN) splňovali DSM IV kritéria pro demenci (*American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Edn.*, 1994) a NINCDS ADRDA kritéria pro pravděpodobnou Alzheimerovu chorobu. (McKhann et al., 1984) Pacienti s AN měli postupně vzniklou poruchu kognice potvrzenou neuropsychologickým vyšetřením s kognitivním profilem slučitelným s diagnózou AN s dominující poruchou paměti, v důsledku onemocnění byli nesoběstační a výše zmíněnými vyšetřeními včetně vyšetření MRI a vyšetření neurologického u nich nebyla potvrzena jiná příčina jejich obtíží. Pacienti s fokálními formami AN (primární progresivní afázie, posteriorní atrofie) nebyli do studie zařazeni.

4) Do kontrolní skupiny byli zahrnuti kognitivně zdraví dobrovolníci, kteří byli nabíráni z okruhu příbuzných a známých pacientů, zaměstnanců kognitivního centra a z univerzity třetího věku 2.LF UK. Jedinci s anamnézou psychiatrického onemocnění, neurologického onemocnění CNS, užívající psychiatrickou medikaci, či jedinci s abnormním neurologickým či neuropsychologickým vyšetřením, nebyli do studie zařazeni.

- 4) **Pacienti s FTLD** zařazení do studií, které jsou součástí této práce byli diagnostikováni pomocí Nearyho kritérií. (Neary et al., 1998) Byli zahrnuti pacienti s těmito klinicky definovanými podtypy:
- 1) Frontotemporální demence – odpovídající v novější nomenklatuře bvFTD. (Rascovsky et al., 2011)
 - 2) Sémantická demence
 - 3) Primární nonfluentní afázie (PNFA)

Ve studii čichové identifikace byli součástí skupiny pacientů s FTLD i pacienti s klinicky definovanou progresivní supranukleární paralýzou (PSP) diagnostikovaní za pomoci kritérií *NINDS-SPSP*. (Litvan et al., 1996) Definice ostatních diagnostických skupin přesahuje rozsah této práce a je uvedena přímo v původních pracích.

Neuropsychologické vyšetření

Všichni pacienti i kognitivně zdraví dobrovolníci absolvovali komplexní neuropsychologické vyšetření testující základní kognitivní domény. Neuropsychologická baterie Kognitivního centra Neurologické kliniky FN Motol navržená pro vyšetření geriatrické populace v predementních stádiích se v průběhu času rozšiřovala. T.č. je synchronizována s americkým standardem Alzheimerovských center zvaným Unified data set, s epidemiologickou studií Mayo clinic study of ageing a navíc obsahuje podrobné testy verbální i neverbální paměti. Vzhledem k fluktuacím kognitivního výkonu u geriatrické populace je každá doména reprezentována alespoň dvěma kognitivními testy. Složení baterie a testované domény spolu s hlavními testovými skóre uvádím v tabulce 22.

Vzhledem k důrazu na paměťové testy ve všech studiích, uvádím na tomto místě podrobné informace o námi používaných paměťových testech a informace o ostatních použitých testech jsou zkrácené. Podrobnější informace jsou obsahem plného znění článků v příloze k této práci.

Kognitivní doména	Specifikace	Použité testy	Použité indexy testů
Celková kognitivní výkonnost (screening)		MMSE	Celkové skóre
Premorbidní kognitivní výkonnost		Informace WAIS III	Celkové skóre
Paměť verbální	Oddálené vybavení	AVLT	7. pokus AVLT
		Logická paměť WMS III, modifikace UDS	Vybavení po 20 minutách
	Vybavení s vodítky	ECR	Celkové skóre
	Křivka učení	AVLT	Pokusy 1-5
	Rekognice	AVLT	Rekognice
	Spontánní vybavnost	ECR	Okamžité vybavení
	Retence	AVLT	Pokus 6
	Kapacita paměti	AVLT	Součet 1-5
Paměť nonverbální	Oddálené vybavení	BVMT-R	Po 25 minutách
	Křivka učení	BVMT-R	Pokus 1-3
	Rekognice	BVMT-R	Rekognice
	Spontánní vybavnost	ROCFT	Po 3 minutách
	Retence	BVMT-R	4. pokus
	Kapacita paměti	BVMT-R	Součet 1-3
Exekutivní funkce	Iniciace činnosti (Start)	Fonematická verbální fluence (N,K,P)	Celkový počet
	Schopnost udržet průběh činnosti (Maintain)	Verbální fluence	Celkový počet, počet chyb
	Generace/exekuce plánu (Plan)	ROCFT	Strategie kresby
		Kostky (WAIS III)	Celkový počet, typ chyb
	Schopnost zastavit/ukončit činnost (Stop)	Fonematická verbální fluence (N,K,P)	Celkový počet, počet chyb
	Změna nastavení (Shift)	TMT Verbální fluence	Podíl TMT B/A Počet přepnutí (switchů)
	Schopnost upravit odpověď (Inhibit)	VST	Colours
Vizuospeciální funkce	Vizuální konstrukce	ROCFT	Kopie

		CDT	Konstrukce
	Vizuospaciální funkce	JLO	Celkové skóre
		Kostky (WAIS III)	Celkové skóre, typ chyb
Fatické funkce	Pojmenování	BNT	Celkové skóre
	Sémantika	Podobnosti (WAIS III)	Celkové skóre
		Sémantická verbální fluence (zvířata)	Celkové skóre, délka shluků (clusterů)
Pozornost a pracovní paměť	Pozornost (auditivní zaměřená)	Opakování čísel (WAIS III)	Opakování čísel popředu
	Pozornost (vizuální zaměřená)	TMT	TMT A
		VST	Dots, Words
	Pracovní paměť	Opakování čísel (WAIS III)	Opakování čísel pozadu
		Kódování symbolů (WAIS III)	Celkové skóre
Psychomotorické tempo	Rychlost zpracování	Kódování symbolů (WAIS III)	Celkové skóre
		TMT	TMT A
		VST	Dots, Words

Tabulka 22: Neuropsychologická baterie kognitivního centra 2. LF UK a FN Motol pro vyšetření pacientů s MCI, autoři – Vyhnálek, Nikolai, tabulka dle (T. Nikolai & Vyhnálek, 2014) AVL – Auditory Verbal Learning Test (Paměťový test učení), BNT – Boston Naming Test (Bostonský test pojmenování), BVMT-R – Brief Visual Memory Test Revised, CDT – Clock Drawing Test (Test hodin), CART – Czech Adult Reading Test (česká verze NART, National Adult Reading Test), ECR - Enhanced Cued Recall (subtest ze 7 minutového screeningového testu), JLO – Judgment of Line orientation (Test orientace čar), MMSE – Mini-Mental State Examination, MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Montrealský kognitivní test), ROCFT – Rey-Osterrieth Complex Figure Test (Rey-Osterriethova komplexní figura), VST – Victoria Stroop Test (Stroopova zkouška, Victoria verze), TMT – Trail Making Test (Test cesty), UDS – Uniform Data Set, WAIS-III – Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Revision (Wechslerova škála inteligence pro dospělé, třetí revize), WMS-III – Wechsler Memory Scale, Third Revision (Wechslerova paměťová škála, třetí revize).

Testy paměti

- 1) **Test paměti s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky – modifikovaná verze Free and cued selective reminding testu (FCSRT) - Enhanced Cued Recall (ECR test v České validované verzi)** (Grober et al., 1988; Topinková et al., 2002).

ECR test je součástí Sedmiminutového screeningového testu (7MST) (Topinková et al., 2002).

Test využívá kategorickou nápovědu při ukládání i vybavování slov ve snaze usnadnit sémantické kódování a zvýšit vybavení. Administrace testu je podrobně popsána v úvodní části věnované paměti.

- 2) **Test verbální paměti bez kontrolovaného ukládání a oddáleného vybavení - Auditory verbal learning test (AVLT) – Paměťový test učení v české validované verzi** (Bezdicek et al., 2013; Rey, 1964).

V testu je pacient instruován k zapamatování si seznamu slov, poté vyšetřující čte postupně 15 slov rychlostí 1 slovo / s (seznam A). Po zaznamenání vybavených slov je pokus zopakován celkem 5x. Po 5. pokusu jsou čtena a vybavena slova z druhého seznamu B. Poté vyšetřující požádá pacienta, aby znovu vybavil co nejvíce slov z prvního seznamu (pokus VI). Po 30 minutách je pacient znovu vyzván k vybavení slov z prvního seznamu (oddálené vybavení). Nejčastěji hodnocenými indexy je pokus 1 (AVLT 1) odrážející zejména pracovní paměť, pokus 5 (AVLT 5) odrážející maximální počet naučených slov ze seznamu. Celkové vybavení (Σ I-V: AVLT 1-5) a oddálené vybavení po 30 minutách (VII. Pokus – AVLT 30).

- 3) **Test vizuospeciálních funkcí a vizuální paměti – Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF)** (Meyers & Meyers, 1995).

Vyšetřovaný je požádán o překreslení daného komplexního obrázku dle předlohy (kopie), později je znovu požádán o nakreslení obrázku po paměti (reprodukce). V naší studii reprodukovaly jedinci obrázek po 5 minutách. Subjekt není předem instruován k zapamatování obrázku. Kopie i reprodukce byly později oškálovány nezávislým raterem – neuropsychologem za použití Meyersova systému.

Všechny testy používané ve studiích Kognitivního centra Neurologické kliniky FN Motol jsou shrnuté v tabulce 22.

Test hodin

V rámci baterie byl administrován i test hodin. Před vyšetřovaného byla položena strana s předtištěným kruhem a instrukcí: „Toto jsou hodiny a Vy do nich vepište všechna čísla. [Po vepsání čísel] Nyní prosím zakreslete ručičky tak, aby ukazovaly 11 hodin a 10 minut.“

Pro potřeby studie s testem hodin byly testové kopie označeny kódem a následně ohodnoceny třemi hodnotiteli, zaškolenými ve vybraných skórovacích systémech – dle Babinse, Cohena a Schulmana. (Babins, Slater, Whitehead, & Chertkow, 2008; Cohen et al., 2000; Shulman et al., 1993)

Dva systémy byly zkráceny pro použití ve verzi testu hodin s předkresleným kruhem (metoda dle Babinse na 16 bodů, dle Cohena na 17 bodů). Příklad skórovacího systému dle Cohena uvádím v tabulce 23.

FORMA (maximální skóre = 12b.)

1 bod – Ručičky jsou přítomny, bez ohledu na jejich umístění a velikost

1–4 body – 1 bod za využití každého kvadrantu ciferníku hodin

1 bod – Stejně rozmístění (stejně velké rozestupy) mezi všemi čísly (1–12)

0–2 body

2 body – jestliže jsou všechna čísla (1–12) vepsána ve správném pořadí;

1 bod – jestliže čísla nejsou napsána ve správném pořadí, opakují se, nebo řada čísel nekončí číslem 12;

0 bodů – jestliže některé z čísel (1–12) chybí

1 bod – Čísla 3–9 jsou vepsána přesně naproti sobě

1 bod – Čísla 12–6 jsou vepsána přesně naproti sobě

0–2 body

2 body – jestliže jsou všechna čísla prostorově správně orientována;

1 bod – jestliže 1 nebo více čísel je rotováno o 45°;

0 bodů – jestliže 1 nebo více čísel je převráceno.

ČAS (maximální skóre = 5b.)

1 bod – Hodinová ručička je zřetelně odlišná od minutové ručičky. Toto by mělo být natolik zřetelné, že není nutné použít pravítko ke změření velikosti (př.: délka hodinové ručičky by měla být $\frac{3}{4}$ nebo méně délky minutové ručičky).

1–4 body

4 body – jestliže obě ručičky míří přesně na správná čísla;

3 body – jestliže jedna z ručiček je špatně namířená o méně než o jedno číslo vedle správného čísla;

2 body – jestliže jsou ručičky špatně namířeny o jedno číslo vedle správného čísla;

1 bod – jestliže jsou ručičky špatně namířeny o více než o jedno číslo, nebo jsou ručičky převrácené, nebo jedna ručička chybí.

Tabulka 23: Kvantitativní skórování testu hodin dle Cohena, (Cohen et al., 2000) český překlad – příručka našeho kognitivního centra (Nikolai, Rubínová, & Vyhnalek, 2013) adjustováno pro verzi testu hodin s předkresleným kruhem. Hodnotíme zvlášť formu hodin (max 12b.) a čas (max. 5b.); celkové skóre získáme sečtením těchto dvou skóre (tj. max. 17b.).

Testy čichové identifikace

V rámci výzkumu byli pacienti vyšetřováni dvěma testy čichové identifikace: testem čichové identifikace University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) (Doty, Shaman, Kimmelman, et al., 1984) a námi vyvinutým testem čichové identifikace Motol Hospital Smell Test (MHST).

University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) (Doty, Shaman, Kimmelman, et al., 1984)

UPSIT je celosvětově standardně užívaný test čichové identifikace se 40 položkami, podrobněji byl popsán již v teoretické části. V našich studiích jsme používali podněty z britské verze, která byla české populaci kulturně nejbližší.

Motol Hospital Smell Test (MHST) (Magerova et al., 2008)

MHST byl vyvinut v rámci mého PGS studia k testování poruchy čichové identifikace u české geriatrické populace.

MHST je sestaven z 18 vůní prezentovaných ve formě olejových esencí, které byly sestaveny s použitím esencí firem KaMa, Phytos a Latus. (obrázek 11) Spektrum vůní bylo konzultováno s odborníky z oboru ORL a psychologie a vybíráno s ohledem na rozšířenost vůní v české populaci. Při sestavování testu bylo po pilotních testech z původních 25 vůní ponecháno 18. Test s 18 vůněmi byl dále administrován pacientům a kontrolám a publikován. (Magerova et al., 2008) Vůně administrované v testu MHST jsou uvedeny v tabulce 24.

Testované osobě je v mikrozskumavce eppendorf (obrázek 11) předložena vonná esence v množství 200 µl ve vzdálenosti 2 cm od nostril. Poté jsou jí nabídnuty 4 možnosti pojmenování této vůně, z nichž vždy 1 je správná. Interval mezi jednotlivými pokusy (jednotlivými vůněmi) je 20 s. Vzorky v sadě MHST jsou obměňovány každé 2 měsíce. V porovnání s testem UPSIT původně užívaným v našem protokolu k testování čichové identifikace obsahuje test MHST vůně důvěrně známé české populaci, navíc test pracuje s vyššími intenzitami vůní v porovnání s testem UPSIT (velká část pacientů udávající anosmii při administraci testu UPSIT byla schopna identifikovat vůně v testu MHST). Navíc je oproti originálnímu testu UPSIT finančně nenáročný.

V původní práci prezentující MHST nevykazoval test podlahový ani stropový efekt u normální populace a populace pacientů s MCI a mírnou demencí Alzheimerova typu, což poukazuje na jeho využitelnost v testování čichové identifikace v širokém spektru geriatrické populace. (Magerova et al., 2008) Pilotní data ukázala silnou korelaci mezi výsledky testů MHST a UPSIT napříč diagnostikovanými skupinami ($r = 0,68$, $p < 0,001$).

	a	b	c	d
1	grep	borovice	paprika	karamel
2	banán	konvalinka	brokev	pomeranč
3	citron	lékořice	rybíz	šalvěj
4	růže	tulipán	fialka	med
5	borovice	meloun	karamel	višeň
6	kokos	jahoda	kadidlo	grep
7	šeřík	kiwi	hřebíček	banán
8	ocet	zázvor	rybíz	levandule
9	hruška	kadidlo	máta	kiwi
10	fialka	pomeranč	rum	jablko
11	šalvěj	jablko	pepř	skořice
12	vanilka	pepř	skořice	jedle
13	čokoláda	káva	levandule	tymián
14	zázvor	med	rum	mandarinka
15	meloun	šeřík	kokos	brokev
16	vanilka	švestka	jahoda	mandle
17	lékořice	paprika	konvalinka	rybíz
18	hřebíček	ocet	hruška	rum

Tabulka 24: Motol Hospital Smell test – multiple choice test čichové identifikace s 18 vůněmi, správné odpovědi jsou zvýrazněny šedivou barvou.

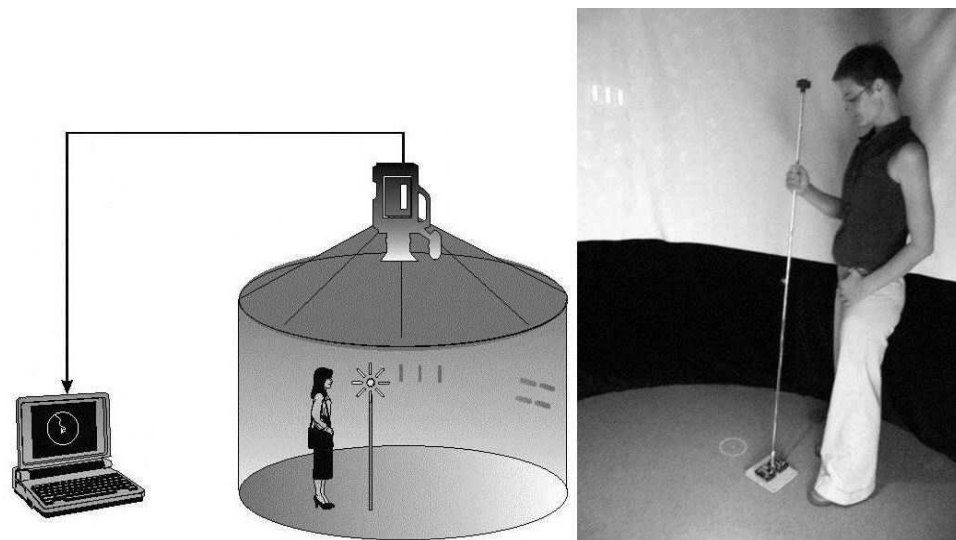


Obrázek 11: Test čichové identifikace – Motol Hospital Smell Test – foto testové sady a ukázka zdrojových vůní. Reprodukováno z posteru (Vyhnalek, Magerova, Laczo, & Hort, 2009)

Vyšetření prostorové navigace

Testovací aparát

Prostorová orientace byla vyšetřována jak na počítači, tak v reálném prostředí. Toto reálné prostředí bylo představováno experimentálním stanem o průměru 2,8 m nazývaném Blue Velvet Arena, umístěném na Neurologickém oddělení v Nemocnici na Homolce (obr. 12). Televizní kamera umístěná v jeho stropě umožňuje sledování svítící diody nesené testovaným člověkem. Dráha pohybu člověka je pomocí diody snímána kamerou a zaznamenávána do počítače. Orientaci ve staně umožňuje počítačem řízená soustava svítících orientačních bodů promítaná na jeho stěnu nebo na podlahu. Testy na obrazovce počítače jsou mapové analogie testů reálných, které pomocí kruhu zobrazují půdorys experimentální arény. (Laczó et al., 2006)

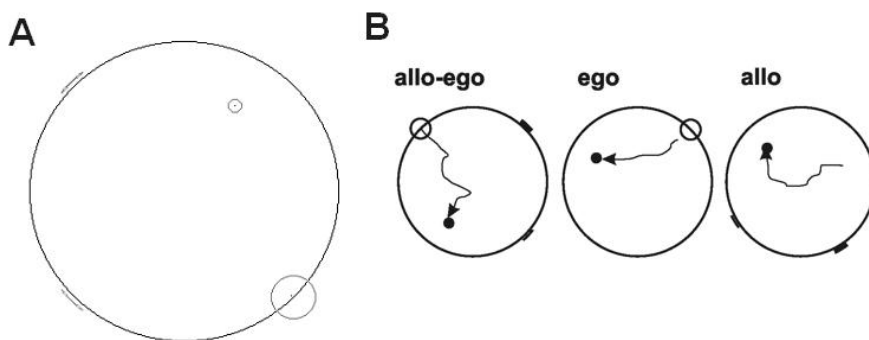


Obrázek 12: Experimentální stan Blue Velvet Arena o průměru 2,8 m s televizní kamerou umístěnou ve stropě a propojenou s počítačem a se soustavou orientačních značek na stěně. Pohyb člověka je monitorován pomocí kamery, která snímá diodu na tyči nesenou subjektem, a zaznamenáván do počítače. Bližší popis obrázku je uveden v textu. (Laczó et al., 2006)

Test skrytého cíle

Test skrytého cíle (Hidden Goal Task, HGT) (Obr. 13) srovnává egocentrickou a alocentrickou navigaci a je reálnou analogií Morrisova vodního bludiště pro potkany. Úkolem testovaného člověka je najít polohu neviditelného cíle na podlaze a to podle startovní pozice a/nebo podle polohy dvou orientačních bodů na stěně arény. Test se skládá ze čtyř fází, v nichž vždy předchází úloha na obrazovce počítače úloze reálné. Každá z těchto čtyř fází se skládá z osmi pokusů najít cíl, ve kterých je pozice cíle spolu s pozicí startu a/nebo orientačních bodů různě otočena kolem středu arény v náhodném pořadí. Správná poloha cíle je vyšetřované osobě ukázána před začátkem celého testu a potom po každém pokusu o zasažení. V reálné verzi se cíl v podobě svítícího kroužku na podlaze objeví v důsledku rozsvícení laserového zdroje umístěného na stropě arény. Vyšetřovaná osoba je znovu instruována, aby si zapamatovala správnou polohu cíle vzhledem ke startu a/nebo orientačním bodům. Tato úloha není limitována časem, záleží zde jen na co nejpřesnějším označení cíle. V průběhu pokusu je v experimentální aréně pološero. V první fázi (alo-ego) je možné najít cíl podle pozice startu i podle dvou orientačních bodů, ve druhé fázi (ego) jen pomocí startu a ve třetí fázi (alo) pouze podle orientačních bodů. Druhá fáze je tedy zaměřena na egocentrickou

navigaci zatímco třetí fáze na navigaci allocentrickou. V první fázi je možné použít obě navigační strategie. Čtvrtá fáze testovala vybavení polohy cíle pomocí dvou orientačních bodů po 30 minutové přestávce. Vyhodnocovali jsme chybu vzdálenosti v určení pozice cíle v každé fázi. (Laczó et al., 2006)



Obrázek 13: Test skrytého cíle. (A) Výchozí situace před začátkem 1. počítačového testu, ukazující polohu cíle (malý kroužek s tečkou), umístění startu (větší kroužek s tečkou) a orientačních bodů (na počítači zeleného a červeného). Největší kruh znázorňuje arénu. (B) Ukázka tří fází testu. Úkolem je v kruhové aréně najít polohu cíle (černá tečka), který není vidět. K orientaci se používá buď poloha startu (malý kruh) v testu 2 nebo dvou orientačních bodů (krátké čárky na okraji arény) v testu 3 nebo poloha startu i cíle zároveň jako v testu 1.

Statistické zpracování

Data byla statisticky zpracována v souladu se zadáním jednotlivých studií v programu SPSS 13 pro Windows. V případě parametrického rozložení dat byly použity parametrické testy (dvouvýběrový t test pro porovnání 2 skupin, jednocestná ANOVA s post hoc testy (Tukey) pro porovnání více skupin, jednocestná ANCOVA byla použita v případě rozdílu skupin ve věku, zastoupení pohlaví či vzdělání a tyto proměnné byly použity jako kovariát).

Neparametrická data byla zpracována neparametrickými testy – v případě porovnání 2 skupin Mann Whitneyho U testem, při porovnání více skupin Kruskal - Wallisovým testem s následnými porovnáními jednotlivých skupin mezi sebou Mann Whitneyho U testy s Bonferroniho korekcí pro mnohotná porovnání.

Pro určení vztahu mezi proměnnými byly použity korelační analýzy (Spearmanův koeficient pro neparametrická data, Pearsonův pro parametrická), v případě závislosti proměnné na věku a pohlaví byly tyto přidány jako kovariát. U části parametricky rozložených dat byla data zpracována formou regresní analýzy.

Přesné specifikace použitých metod jsou součástí přiložených článků.

Organizace sběru dat a časový harmonogram

S prací na tématu disertační práce jsem začal po svém návratu z pracovně studijního pobytu ve francouzském Montpellier, kde jsem v letech 2001-2003 pracoval jako sekundární lékař na oddělení kognitivní neurologie a současně na tamní univerzitě vystudoval roční postgraduální studium klinické neuropsychologie.

Po svém návratu jsem sestavil neuropsychologický protokol, který je základem dnešní neuropsychologické baterie Kognitivního centra Neurologické kliniky FN Motol, založil databázi přehledně shromažďující neuropsychologické výsledky a začal s neuropsychologickým vyšetřováním prvních pacientů (pacienti z již zavedené poradny pro poruchy paměti doc. Horta). Současně jsem začal vyšetřovat pacienty v kognitivní poradně. Postupem let jsem vyškolil další spolupracovníky k provádění neuropsychologických vyšetření a nadále jsem vyšetření supervidoval a pomáhal při interpretaci. Spolu s doc. Jakubem Hortem jsem asistoval při založení kognitivního centra Neurologické kliniky FN Motol a spolu s ním vyšetřoval pacienty v rámci kognitivní poradny. V rámci vyšetřování jsem vymyslel a sestavil test čichové identifikace MHST, kterým jsme začali spolu s Dr. Magerovou vyšetřovat pacienty kognitivní poradny.

Postupně v rámci kognitivního centra vznikl komplexní vyšetřovací protokol pro pacienty v predementní fázi, kdy jsou pacienti vyšetřeni kognitivním neurologem, poté absolvují komplexní vyšetření neuropsychologické, vyšetření čichu, vyšetření prostorové navigace a vyšetření MR mozku s volumetrickými sekvencemi.

Moje práce byla klinické a neuropsychologické vyšetřování pacientů, vedení neuropsychologické laboratoře včetně supervize a vyhodnocování neuropsychologických vyšetření, vyšetřování čichovými testy. Diagnózy pacientů jsou potvrzovány na společných diagnostických sezeních, při kterých jsou zhodnoceny výsledky všech vyšetřených pacientů a je udělována konsensuální diagnóza. V rámci práce jsem se dále podílel na tvorbě hypotéz, vyhodnocování výsledků a psaní publikací.

Po nasbírání dat od několika set pacientů jsme v roce 2006 postupně začali s publikací výsledků. Výsledky vyšetření čichu jsme představili na mezinárodních konferencích, publikovali v časopisu Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, v mezinárodním časopise s IF a dále submitovali do mezinárodního impaktovaného časopisu.

V rámci kognitivního programu jsem se podílel na vyšetření prostorové navigace v unikátním zařízení BVA včetně tvorby hypotéz, interpretace dat a psaní článků. Během let 2007-2014 jsem byl spoluautorem několika zahraničních impaktovaných publikací.

Hlavním zájmem mé práce byla, kromě vyšetření čichu, časná a diferenciální diagnostika kognitivního postižení pomocí kognitivních testů. V rámci tohoto tématu jsem metodologicky vedl publikaci zaměřenou na diferenciální diagnostiku AD a bvFTD pomocí neuropsychologických testů (t.č. v recenzním řízení), publikaci zaměřenou na úlohu testu hodin ve screeningovém vyšetření pacientů v predementním stádiu (t.č. v recenzním řízení) a jako první autor napsal práci o souvislosti hipokampální atrofie a paměťových skóre v nedementní populaci. Společně s Dr. Laczem, Doc. Hortem a Dr. Vlčkem jsme zkoumali prostorovou navigaci u různých podtypů aMCI a výsledky publikovali v roce 2009. Publikaci předcházel článek o prostorové navigaci v časopise PNAS v roce 2007.

Výsledky

1) Neuropsychologické koreláty hipokampální atrofie ve vyšetření paměti u nedementní geriatrické populace

Odráží standardně používané paměťové testy postižení hipokampu u nedementní geriatrické populace? Který paměťový test odráží nejlépe hipokampální dysfunkci? Je rozdíl mezi testy konstruovanými speciálně k diagnostice hipokampální dysfunkce a mezi ostatními rutinně používanými paměťovými testy?

Deskriptivní popis souboru je v tabulce číslo 25. Výsledky korelačních analýz jsou uvedeny v tabulce 26.

Nalezli jsme střední korelaci objemů hipokampů s celkovým skóre učení v testu AVL T (výsledky pro levý a pravý hipokampus: AVL T 1-5, $r_L=0,414$, $r_R=0,281$), s pátým pokusem v učení první sady (AVLT 5, $r_L=0,501$, $r_R=0,314$), s oddáleným vybavením (AVLT 30, $r_L=0,514$, $r_R=0,431$), s vybavením v testu ECR (volné vybavení: $r_L=0,442$, $r_R=0,415$ a celkové vybavení: $r_L=0,356$, $r_R=0,334$) a s reprodukcí v testu ROCF ($r_L=0,427$, $r_R=0,488$). Korelace s vybavením v prvním pokusu AVL T nebyly signifikantní (AVLT 1, $p=0,14$ a $0,08$ pro levý a pravý hipokampus). Celkový intrakraniální objem (eTIV) nekoreloval s žádným z paměťových testů (všechna $p>0,10$).

Paměťové skóre z verbálních testů měly tendenci lépe korelovat s levým hipokampem, nicméně rozdíl mezi korelačními koeficienty byl signifikantní pouze pro vybavení v posledním pokusu v AVL T (AVLT 5, $p=0,021$). Nejsilnější korelace byla nalezena mezi levým hipokampem a oddáleným vybavením po 30 minutách (AVLT 30, $r_L=0,514$). Po porovnání korelačních koeficientů mezi volnými vybaveními ve 3 testech jsme našli signifikantní rozdíl mezi korelačním koeficientem v prvním pokusu AVL T (AVLT 1) a volným vybavením v testu ECR, dale pak mezi AVL T 1 – reprodukce ROCF s objemy obou

hipokampů. ($p < 0,05$). Korelace dalších indexů volného vybavení v testu AVL T (AVLT 5 and AVL T 1–5) se signifikantně nelišily od korelačních koeficientů v ostatních testech volného vybavení. Korelace mezi hipokampálními volumy a celkovým vybavením v testu ECR nebyla lepší v porovnání s volným vybavením ve všech třech paměťových testech.

	Nedementní geriatrická populace	Nedementní geriatrická populace	
		aMCI (n=30)	Kognitivně zdraví (n=26)
Demografické charakteristiky			
Pohlaví(muž/žena)	21/35	16/14	5/21
	Průměr ± sd		
Věk	72,02 ± 8,64	75,00 ± 8,57	68,58 ± 7,48
Vzdělání	14,98 ± 3,08	14,20 ± 3,00	15,92 ± 2,96
Testová skóre			
MMSE	27,90 ± 2,34	26,67 ± 2,54	29,31 ± 0,84
AVLT 1	4,84 ± 1,92	4,07 ± 1,28	5,73 ± 2,16
AVLT 5	10,07 ± 3,38	7,67 ± 2,23	12,85 ± 2,11
AVLT 1-5	40,55 ± 12,67	31,97 ± 7,00	50,46 ± 10,28
AVLT 30	6,45 ± 5,19	2,63 ± 2,74	10,85 ± 3,60
ECR-FR	7,33 ± 3,80	5,00 ± 3,16	9,92 ± 2,58
ECR-TR	14,58 ± 2,77	13,34 ± 3,37	15,96 ± 0,20
ROCF-R	12,81 ± 7,33	7,67 ± 4,79	17,94 ± 5,65
ROCF-C	29,21 ± 4,58	28,06 ± 4,81	30,37 ± 4,10
TMT A	22,89 ± 10,14	27,48 ± 11,60	17,68 ± 4,28
TMT B	135,85 ± 147,22	229,58 ± 176,85	74,64 ± 34,65
F-DigitSpan-NM	6,02 ± 1,30	5,67 ± 1,35	6,42 ± 1,14
F-Digit Span-SC	9,23 ± 2,35	8,57 ± 2,34	10,00 ± 2,15
R-DigitSpan-NM	4,41 ± 1,26	3,97 ± 1,07	4,92 ± 1,29
R-DigitSpan-SC	5,98 ± 2,19	5,30 ± 1,84	6,77 ± 1,84
COWAT	39,07 ± 13,31	33,03 ± 10,09	46,04 ± 13,33
Objemy			
HPC – L	2,31 ± 0,39	2,08 ± 0,29	2,57 ± 0,32
HPC – R	2,28 ± 0,37	2,07 ± 0,34	2,52 ± 0,25
eTIV	1529979 ± 129111	1540856,43 ± 146640,68	1517428,07 ± 106880,27

Tabulka 25: Deskriptivní charakteristika souboru: Legenda: MMSE , celkové skóre; AVL T 1, vybavení v 1. pokusu; AVL T 5, vybavení v 5. pokusu; AVL T 1-5, součet vybavení v pokusech 1-5; AVL T 30, vybavení po 30 minutách; ECR-FR, volné vybavení; ECR-TR, ECR-celkové vybavení; ROCF-R, reprodukce po 3 minutách; ROCF-C, kopie (Meyers & Meyers, 1995); TMT A, čas v sekundách; TMT B, čas v sekundách; F-DigitSpan-NM, forward Digit Span – počet čísel; F-Digit Span-SC, forward Digit Span – skóre; R-DigitSpan-NM, obrácený Digit Span – počet čísel; R-DigitSpan-SC, obrácený Digit Span – skóre; COWAT (Controlled oral word association test), česká verze s písmeny “N”, “K”, “P”; HPC – L, korigovaný objem levého hipokampu; HPC – R, korigovaný objem pravého hipokampu; eTIV, celkový intrakraniální objem.

	AVLT 1	AVLT 5	AVLT 1-5	AVLT 30	ECR - FR	ECR TR	ROCF- R	ROCF- C	HPC - L	HPC - R
AVLT 5	0,520 ***									
AVLT 1-5	0,722 ***	0,922 ***								
AVLT 30	0,448 ***	0,854 ***	0,791 ***							
ECR – FR	0,377 **	0,656 ***	0,601 ***	0,752 ***						
ECR - TR	0,104 ns	0,605 ***	0,476 ***	0,628 ***	0,640 ***					
ROCF-R	0,210 ns	0,701 ***	0,611 ***	0,718 ***	0,768 ***	0,622 ***				
ROCF-C	0,044 ns	0,266 ns	0,245 ns	0,322 *	0,205 ns	0,194 ns	0,403 **			
HPC – L	0,242 ns	0,501 ***	0,414 **	0,514 ***	0,442 ***	0,350 **	0,427 **	0,410 **		
HPC – R	0,203 ns	0,314 **	0,281 *	0,431 ***	0,415 **	0,334 **	0,408 **	0,357 **	0,73 9 ***	
eTIV	-0,170 ns	0,026 ns	0,025 ns	-0,033 ns	0,116 ns	0,227 ns	0,134 ns	-0,012 ns	- 0,32 3 *	-0,219 ns

Tabulka 26: Neparametrické parciální korelace – Spearman rho: kontrolované pro vliv věku

Poznámka: Kontrolováno pro věk; ns – nesignifikantní; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$. Legenda. AVLT 1, vybavení v 1. pokusu; AVLT 5, vybavení v 5. pokusu; AVLT 1-5, součet vybavení v pokusech 1-5; AVLT 30, vybavení po 30 minutách; ECR-FR, volné vybavení; ECR-TR, ECR-celkové vybavení; ROCF-R, reprodukce po 3 minutách; ROCF-C, kopie, HPC – L, korigovaný objem levého hipokampu; HPC – R, korigovaný objem pravého hipokampu; eTIV, celkový intrakraniální objem

2) Využití testu ECR v diferenciální diagnostice demence při Alzheimerově nemoci a behaviorální formy frontotemporální demence

Dokáže paměťový test ECR s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky rozlišit mezi pacienty s lehkou demencí Alzheimerova typu a bvFTD? Budou výsledky natolik výrazné, aby byly aplikovatelné v klinické praxi?

Demografické a výkonové charakteristiky kontrolního souboru a souboru pacientů s AD a bvFTD jsou uvedeny v tabulce 27.

Dle očekávání se skupiny lišily věkem, kontroly od patientských skupin pak i ve skóru MMSE. Rozdíl v MMSE mezi AN a bvFTD byl rovněž signifikantní.

	počet	věk	vzdělání	pohlaví Ž/M	MMSE	ECR		
						Volné vybavení	Celkové vybavení	Využití nápovědy
AN	36	73,6 ± 6,9	11,8 ± 2,8	28/8	21,7** † ± 2,4	1,7**† ± 2,0	7,5**†† ± 3,4	0,42**†† ± 0,21
bvFTD	15	60,33 ± 7,2	13,8 ± 3,3	10/5	23,8** ± 2,4	4,5** ± 3,0	13,9** ± 2,6	0,84** ± 0,21
KS	45	67,3 ± 10,1	15,5 ± 3,1	31/14	29,0 ± 1,2	10,1 ± 2,0	16,0 ± 0,2	0,99 ± 0,05

Tabulka 27.: Demografické a výkonové charakteristiky výzkumného souboru, hodnoty jsou uvedené jako průměr ± směrodatná odchylka. KS – kontrolní skupina

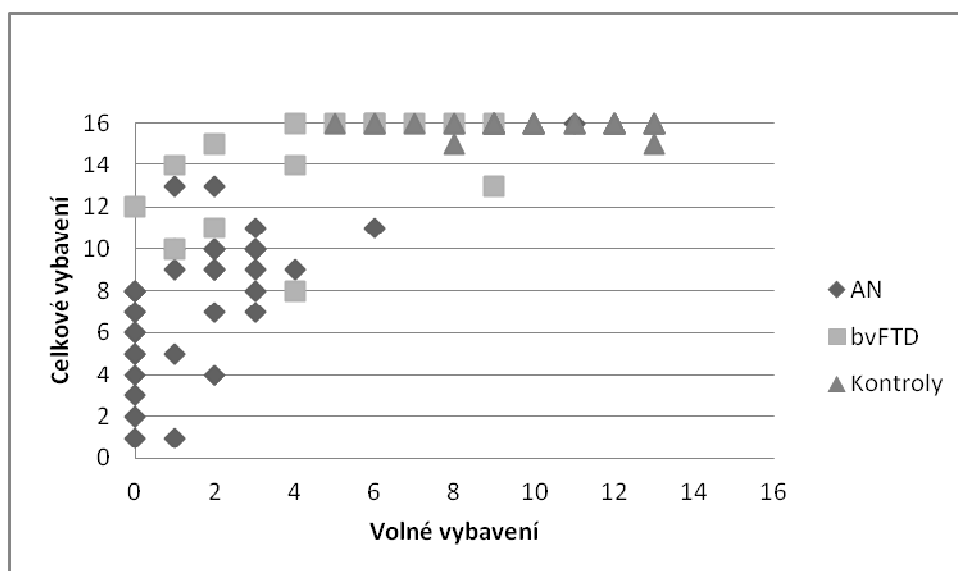
*** značí signifikantní rozdíl oproti výkonu KS při $p < 0,001$ po Bonferroniho korekci, tj. $p < 0,0003$*

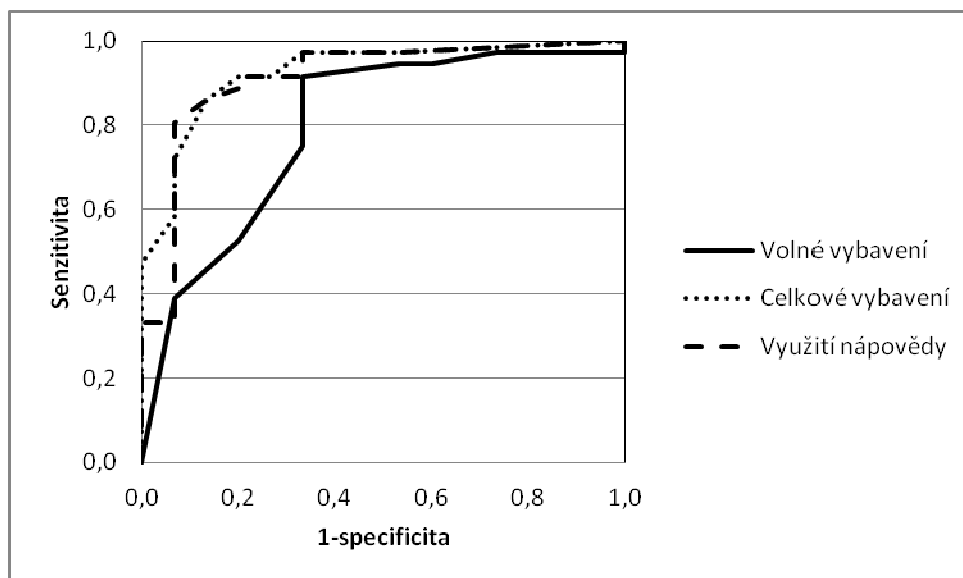
† značí signifikantní rozdíl oproti výkonu bvFTD při $p < 0,05$ po Bonferroniho korekci, tj. $p < 0,016$

†† značí signifikantní rozdíl oproti výkonu bvFTD při $p < 0,001$ po Bonferroniho korekci, tj. $p < 0,0003$

Závislost výkonu v ECR na věku a počtu let vzdělání byla ověřována za použití Spearmanových korelací samostatně na všech testovaných skupinách. Výsledky jsou uvedeny v plné verzi článku v příloze. Jediný signifikantní vztah mezi výkonem v ECR, věkem a počtem let vzdělání v jednotlivých skupinách byl nalezen u kontrolní skupiny mezi věkem a volným vybavením ($\rho=-0,427$; $p=0,003$).

Za použití Kruskala-Wallisova H-testu byly mezi skupinami zjištěny signifikantní rozdíly ve všech třech ověřovaných skóre ECR: Ve volném vybavení ($\chi^2=67,118$; $p<0,001$), v celkovém vybavení ($\chi^2=74,865$; $p<0,001$) a ve využití nápovědy ($\chi^2=73,636$; $p<0,001$). Post hoc byly za použití Mann-Whitneyho U testu s Bonferroniho korekcí hladiny významnosti zjištěny rozdíly mezi všemi skupinami ve všech skóre ECR. Jak lze vidět v tabulce 1, pacienti s AD měli oproti kontrolní skupině i bvFTD signifikantně nižší volné i celkové vybavení. Názorně lze vidět vztah volného vybavení a celkového vybavení u jednotlivých skupin na obrázku 14.





Obrázek 15. ROC křivky pro srovnání skupin AN vs. bvFTD

		cut-off	senzitivita	specifita	AUC	95% interval spolehlivosti	
AN vs KS	volné vybavení	4/5	0,94	1,00	0,98	0,95	- 1,00
	celkové vybavení	14/15	0,97	1,00	0,99	0,95	- 1,00
	využití nápovědy	83/84 %	0,97	0,98	0,98	0,95	- 1,00
bvFTD vs KS	volné vybavení	7/8	0,80	0,91	0,94	0,88	- 1,00
	celkové vybavení	15/16	0,53	0,96	0,75	0,59	- 0,92
	využití nápovědy	87/88 %	0,47	0,98	0,75	0,58	- 0,92
AN vs bvFTD	volné vybavení	3/4	0,92	0,67	0,80	0,65	- 0,94
	celkové vybavení	10/11	0,86	0,87	0,93	0,85	- 1,00
	využití nápovědy	55/56 %	0,81	0,93	0,91	0,82	- 1,00

Tabulka 28: Diskriminační a prediktivní schopnost vybraných cut-off skóre testu ECR, KS – kontrolní skupina

3) Využití testu hodin v diagnostice mírné kognitivní poruchy

Je test hodin použitelný jako screeningový test pro časnou diagnostiku kognitivní poruchy ještě před vznikem demence – ve fázi mírné kognitivní poruchy? Bude sensitivita a specificita tohoto testu vyšší při použití detailnějšího skórovacího systému? Zlepší se dále psychometrické vlastnosti, jestliže bude test použit v kombinaci s testem MMSE?

Demografická charakteristika skupin včetně výsledků neuropsychologických testů a výsledků testu hodin podle jednotlivých skórovacích systémů je uvedena v tabulce 29. Subjekty v kontrolní skupině byli lehce mladší, než pacienti s aMCI.

Proměnná	aMCI (n = 48)	HE (n = 26)	p	
Demografické charakteristiky				
Pohlaví(ženy)	48%	73%		
	průměr (medián) ± sd			
Věk	74,71 ± 7,88	70,73 ± 7,92	t(72) = 2,07	,042
Testová skóre				
MMSE	26,48 ± 3,07	29,08 ± 1,02	t(72) = −4,18	<0,001
AVLT 1–5	31,19 ± 10,44	49,69 ± 9,67	t(72) = −7,47	<0,001
AVLT 6	4,30 ± 3,02	10,48 ± 3,32	t(70) = −7,99	<0,001
AVLT 30	3,25 (3,0) ± 3,27	10,46 ± 3,46	U = 103,50	<0,001
ROCFT–kopie	26,55 ± 6,47	30,00 ± 3,99	t(70) = −2,46	,016
ROCFT–reprodukce	7,96 ± 5,57	16,54 ± 5,46	t(70) = −6,32	<0,001
Verbální fluence	33,92 ± 9,97	47,58 ± 12,57	t(72) = −5,13	<0,001
Test hodin – skórovací systémy				
Babins et al. (2008)	12,10 (13,0) ± 2,82	13,77 (14,0) ± 1,73	U = 407,00	,013
Cohen et al. (2000)	13,54 (14,0) ± 2,76	15,38 ± 1,47	U = 360,50	,003
Shulman et al. (1993)	3,46 ± 1,15	4,12 ± 0,91	t(72) = −2,52	,014
MMSE + test hodin				
MMSE + Babins	38,58 (40,0) ± 4,58	42,85 ± 1,95	U = 223,00	<0,001
MMSE + Cohen	40,02 ± 4,55	44,46 ± 1,92	t(72) = −4,75	<0,001
MMSE + Shulman	29,94 ± 3,51	33,19 ± 1,39	t(72) = −4,53	<0,001

Tabulka 29: Deskriptivní charakteristika souboru a výsledky - průměry pouze u nenormálně rozložených dat. Při porovnání skupin uvádíme u normálně rozložených dat výsledky párového t-testu, u nenormálního rozložení pak výsledky Mann–Whitney U–testu.

Skóre v testu hodin vykazovaly silnou konvergenční validitu ($r = 0,84 - 0,87$) a středně korelovaly s kopií ve vizuokonstrukčním testu ROCF ($r = 0,40 - 0,47$) a slabě s testem globální kognice MMSE ($r = 0,23 - 0,31$).

Shoda mezi hodnotiteli byla dostatečná pro všechny skórovací systémy: velmi vysoká u nejdetailnějšího Babinsova (L. Babins et al., 2008) a Cohenova systému (M. J. Cohen et al., 2000) ($r = 0,91$ a $r = 0,89$) a vysoká u kratšího Shulmanova systému (K. I. Shulman et al., 1993) ($r = 0,80$).

Plocha pod ROC křivkou byla 0,67 (95% CI(interval spolehlivosti) [0,55, 0,80], $p = 0,014$) u Babinsova systému, 0,71 (95% CI[0,59, 0,83], $p = 0,003$) u Cohenova systému, a 0,67 (95% CI[0,54, 0,80], $p = 0,016$) u Shulmanova systému. Hodnoty sensitivity a specifity u vybraných cut-off skóre jsou uvedeny v tabulce 29. Při porovnání všech tří skórovacích systémů vykazoval Cohenův systém nejvyšší celkovou přesnost (0,73) a PPV (pozitivní prediktivní hodnotu) (0,85) a nejuspokojivější kombinaci sensitivity (62,5%) a specifity (76,9%) a to při cut-off skóre 14 bodů.

Kombinace skóre testu hodin a MMSE

Plocha pod ROC křivkou byla v naší studii u testu MMSE 0,80 (95% CI[0,70, 0,90], $p < 0,001$), sensitivity 72,9% a specifita 76,9% při cut-off 28 (obvykle používané cut-off 26 mělo výbornou specifitu—100%, ale nízkou sensitivity—39,6%).

Na základě předchozích výsledků jsme k dalším analýzám s testem MMSE vybrali Cohenův systém. Výsledky kombinace (součtu) skóre testu hodin dle Cohena a MMSE jsou shrnuty v tabulce 30. Plocha pod ROC křivkou byla 0,84 (95% CI[0,75, 0,93], $p < 0,001$) a nejuspokojivější kombinace sensitivity (85,4%) a specifity (69,2%) byla pro cut-off skóre 43.

Skórovací systém	Cut-off	Sensitivita	Specifická	PPV	NPV	Přesnost
Babins et al. (2008)	15	95,8%	23,1%	0,70	0,75	0,70
	14	81,3%	38,5%	0,71	0,53	0,66
	13	64,6%	53,8%	0,72	0,45	0,61
Cohen et al. (2000)	16	88,5%	26,9%	0,71	0,78	0,72
	15	70,8%	53,8%	0,76	0,58	0,70
	14	62,5%	76,9%	0,85	0,59	0,73
Shulman et al. (1993)	5	83,3%	38,5%	0,71	0,56	0,68
	4	45,8%	80,8%	0,81	0,45	0,58
	3	16,7%	92,3%	0,80	0,38	0,43
MMSE	28	72,9%	76,9%	0,85	0,61	0,74
MMSE + Cohen	45	91,7%	34,6%	0,72	0,69	0,72
	44	87,5%	57,7%	0,79	0,71	0,77
	43	85,4%	69,2%	0,84	0,72	0,80
	42	72,9%	88,5%	0,92	0,64	0,78
	41	50,0%	92,3%	0,92	0,50	0,65

Tabulka 30: Výsledky různých skórovacích systémů testu hodin, testu MMSE a kombinace obou testů pro vybrané cut-off hodnoty.

4) Narušení čichové identifikace u amnestické a neamnestické mírné kognitivní poruchy a její neuropsychologické koreláty

Bude čichová identifikace vyšetřená námi sestaveným testem MHST postižena ještě před fází demence – ve stádiu MCI? Liší se postižení čichu u jednotlivých subtypů MCI?

Existuje souvislost mezi postižením čichu a kognice u pacientů s MCI?

Demografické charakteristiky skupin a výsledky testu MHST jsou v tabulce 31. Skupiny (aMCI, naMCI, demence při AN a kontroly) se dle výsledků v jednorozměrném testu ANOVA lišily ve věku, ($F[3, 157] = 6,15, p = 0,001$), počtu let vzdělání ($F[3, 157] = 4,65, p < 0,004$), pohlaví ($\chi^2 [3] = 11,53, p < 0,05$) a ve skóre MMSE ($F[3, 157] = 39,0, p < 0,0001$). Podskupiny aMCI_{sd} a aMCI_{md} se nelišily věkem, vzděláním ($F[1,74] < 1,2, p > 0,27$ ve všech analýzách), ale lišily se ve skóre MMSE $F[1,74] = 6,72, p = 0,012$. Dle post hoc testů byly pacienti s demencí při AN signifikantně starší ve srovnání s oběma MCI skupinami. Skupiny se lišily ve skóre čichové identifikace v testu MHST ($F[3,160] = 11,17, p < 0,0001$). Post hoc testy potvrdily postižení ve skupinách aMCI, naMCI a AN ve srovnání s kontrolami (všechna $p < 0,001$). Postižení u demence při AN navíc signifikantně převyšovalo postižení u aMCI i naMCI. ($p < 0,001$). Nenalezli jsme signifikantní rozdíl v čichové identifikaci mezi aMCI a naMCI. Při dalším porovnání mezi podskupinami aMCI jsme prokázali, že pacienti ze skupiny aMCI_{md} měli horší výkon v testech čichové identifikace ve srovnání s aMCI_{sd} ($F[1,74] = 7,1, p = 0,01$).

Nakonec jsme za použití regresní analýzy prokázali vztah mezi čichovou identifikací a kognitivním výkonem ve skupině aMCI. Vyšší skóre MMSE, lepší vizuospeciální funkce, verbální a neverbální paměť byly ve skupině aMCI v signifikantně významném vztahu k čichové identifikaci. Vztah mezi pozorností /pracovní pamětí, exekutivními funkcemi a čichovou identifikací se blížil statistické významnosti. Vztah mezi kognicí a čichovou identifikací nebyl signifikantní ve skupině naMCI.

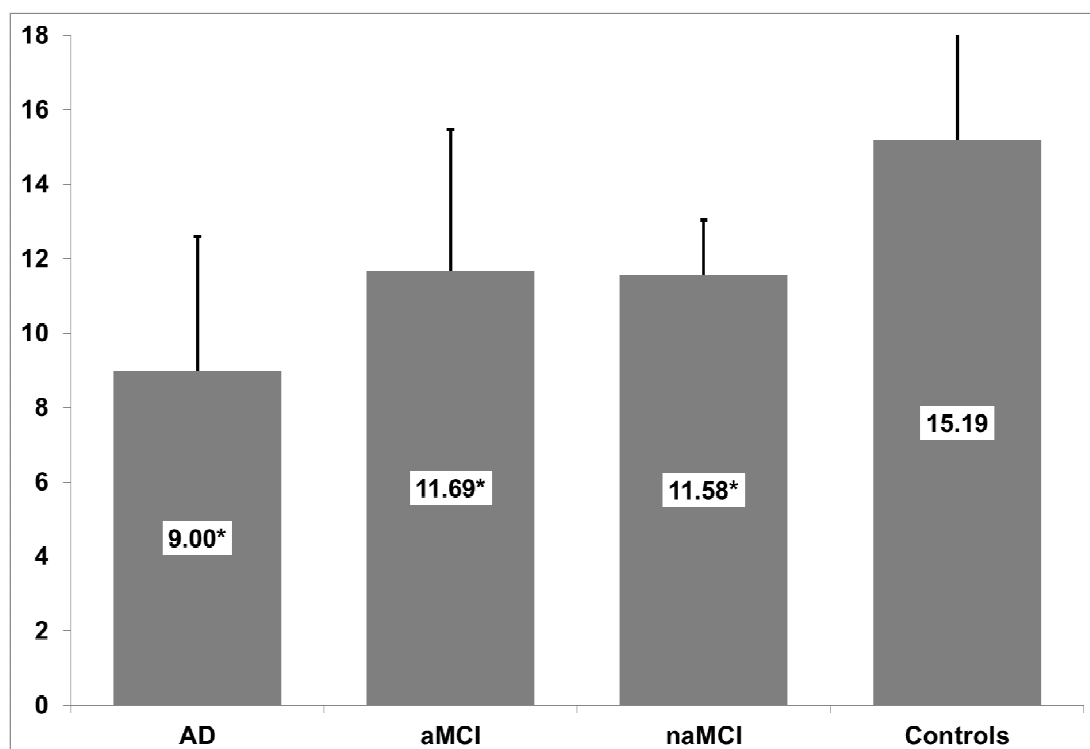
Demografické charakteristiky	aMCI				naMCI	kontroly	Mírná demence při AN
	aMCI celkem (n=75)	aMCI _{sd} (n=18)	aMCI _{md} (n=57)		(n=32)	(n=27)	(n=26)
Pohlaví(muži/ ženy)	36/39	6/12	30/27		15/17	6/21	6/26
Věk	72,67±9,07	70,61±8,40	73,32±9,25		69,25±9,87	69,15±8,50	74,2 ± 7,98
Počet let vzdělání	13,96±3,40	14,56±3,63	13,73±3,32		15,47±2,73	15,22±2,73	12,05±2,97
MMSE	26,64±2,76	28,06±1,89	26,19±2,85		28,13±1,98	29,29±7,13	21,15±4,11
MHST	11,69±3,60	13,89±3,05	11,00±3,50		11,58±3,77	15,19±1,47	9,0±3,27

Tabulka 31: Deskriptivní charakteristika souboru a výsledky testu čichové identifikace – výběr (podrobná charakteristika souboru je součástí přiloženého původního článku)

MHST – Motol Hospital Smell test.

Kognitivní doména/proměnná	Odhad	Standardní chyba odhadu	P	Adjustovaný čtverec koeficientu
MMSE	1,20	0,49	0,017	0,26
Verbální paměť	1,46	0,64	0,027	0,26
Neverbální paměť	1,69	0,47	<0,001	0,40
Vizuospaciální funkce	1,34	0,42	0,002	0,37
Exekutivní funkce	-0,0049	0,005	NS	0,21
Pracovní paměť	0,0064	0,45	NS	0,20

Tabulka 32: Vztah mezi čichovou identifikací a kognitivními doménami u pacientů s aMCI.



Obrázek 16: Průměrné skóre čichové identifikace v testu MHST (maximum 18 bodů), chybové úsečky označují směrodatnou odchylku, hvězdička pak statisticky signifikantní rozdíl ve srovnání s kontrolní skupinou.

5) Poruchy čichu u frontotemporální lobární degenerace

Je postižen čich u pacientů s FTLT? Liší se postižení čichu u různých klinicky definovaných podtypů této choroby?

Podskupiny FTLT včetně PSP a kontrolní skupina se dle výsledků jednocestného testu ANOVA nelišily ve věku ($F[4,41]=0,35$, $p=,84$) a vzdělání ($\chi^2[4]=1,30$, $p=0,29$), ale signifikantně se lišily na škále MMSE ($F[43,41]=4.95$, $p=0,003$) a v neuropsychologických testech (tabulka 33). Post-hoc analýzy ukázaly, že kontrolní skupina byla lepší v testu MMSE, než všechny patientské skupiny ($p<0,05$), jednotlivé podskupiny FTLT se pak na škále MMSE nelišily. Výkony v neuropsychologických testech jsou popsány v tabulce 33. Prokázali jsme rozdíl v čichové identifikaci měřené testem MHST mezi skupinami. ($F[4,41]=5.69$, $p=0,002$). V post hoc testech byla kontrolní skupina lepší, než veškeré podskupiny FTLT: bvFTD ($p=0,015$), sémantická demence ($p=0,035$), PNFA ($p=0,017$) a PSP ($p=0,026$). Rozdíly mezi podskupinami FTLT nebyly signifikantní.

Vzhledem k tomu, že se podskupiny FTLT nelišily v testech čichové identifikace, pro další korelační a regresní analýzy jsme podskupiny FTLT sloučili a dále brali jako jednu skupinu. Ve skupině FTLT jsme nenalezli signifikantní korelaci testu MHST s žádným neuropsychologickým testem. (Výsledky korelací neuvádím z důvodu prostoru v této kapitole a jsou obsahem původního článku v příloze.) Výsledky multinomiální logistické regrese ukázaly, že skóre 1SD pod průměrem v testu MHST je spojeno s téměř dvojnásobnou pravděpodobností být ve skupině FTLT (v porovnání s kontrolní skupinou) (odds ratio, 0,52; 95% CI, 0,34 – 0,80; $p = 0,003$).

	Kontroly	bvFTD ^a	PNFA ^a	Sémantická demence ^a	PSP ^a
Ženy, Počet (%)	11 (73,33)	6 (66,67)	6 (85,71)	2 (33,33)	4 (50)
Věk v letech	66,93 (11,57)	63,11 (9,16)	61,71 (8,18)	66,33 (16,05)	65,63 (10,56)
MMSE	29,0 (2,11)	24,11 (4,76)*	21,86 (5,52)**	21,80 (5,40)*	23,12 (5,19)*
GDS	2,23 (3,1)	2,33 (2,18)	6,00 (3,10)	3,50 (2,08)	NA
AVLT 1-5	47,38 (12,71)	33,28 (13,86)	30,71 (16,90)	28,00 (15,64)	34,75 (15,44)
AVLT 30	10,08 (4,37)	5,38 (4,9)	5,67 (5,85)	2,0 (2,83)*	3,0 (5,17)
ECR - TR	15,69 (0,86)	13,44 (3,47)	9,86 (6,52)*	6,75 (4,99)**	14,75 (1,5)
COWAT	41,92 (13,57)	21,78 (9,32) *	18,14 (9,81)**	18,60 (12,70)*	19,5 (23,59)*
TMT A	25,85 (22,75)	40,33 (20,32)	47,14 (32,24)	45,25 (32,16)	108,0 (129,64)*
TMT B	96,46 (69,03)	241,56 (98,71)**	194,50 (97,04)	246,20 (65,58)*	245,00 (75,50)*
Obrácený digit span - počet čísel	4,54 (1,33)	3,13 (1,25)	3,29 (1,38)	3,25 (0,50)	3,5 (2,65)
MHST - body	14,8 (2,11)	10,71 (2,81)*	9,75 (5,06)*	10,25 (3,76)*	11,00 (3,22)*

*Tabulka 33: Charakteristika souboru, výsledky čichového testu (průměr (SD)) není-li uvedeno jinak * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ v porovnání s kontrolní skupinou.*

Vysvětlivky: AVLT 1, vybavení v 1. pokusu; AVLT 1-5, součet vybavení v pokusech 1-5; AVLT 30, vybavení po 30 minutách; ECR-TR, ECR-celkové vybavení; COWAT – celkový počet vybavených slov, TMT A – čas v sekundách, TMT B čas v sekundách, MHST – Motol hospital smell test – skóre v testu čichové identifikace.

^a Podskupiny FTLD se nelišily v neuropsychologických testech kromě testu ECR, kde pacienti s bvFTD a PSP měli lepší výkon ve srovnání se sémantickou demencí ($p < 0,05$).

6) Porucha prostorové navigace u mírné kognitivní poruchy a jejích subtypů

Je porucha prostorové navigace změřená v zařízení blue velvet aréna (BVA) detekovatelná již ve fázi mírné kognitivní poruchy? Budou se pacienti s naMCI lišit od pacienty s aMCI? Bude tato porucha prostorové navigace detekovatelná i analogickými počítačovými testy?

Do studie (J. Hort et al., 2007) byly zařazeny osoby s diagnózami aMCI (dále klasifikována na aMCI_{md} a aMCI_{sd}), naMCI, SMC pacienti, pacienti s lehkou demencí při AN a kontrolní skupina. Demografické charakteristiky skupiny jsou shrnuty v tabulce 34. Výsledky neuropsychologických testů jsou uvedeny v tabulce 35.

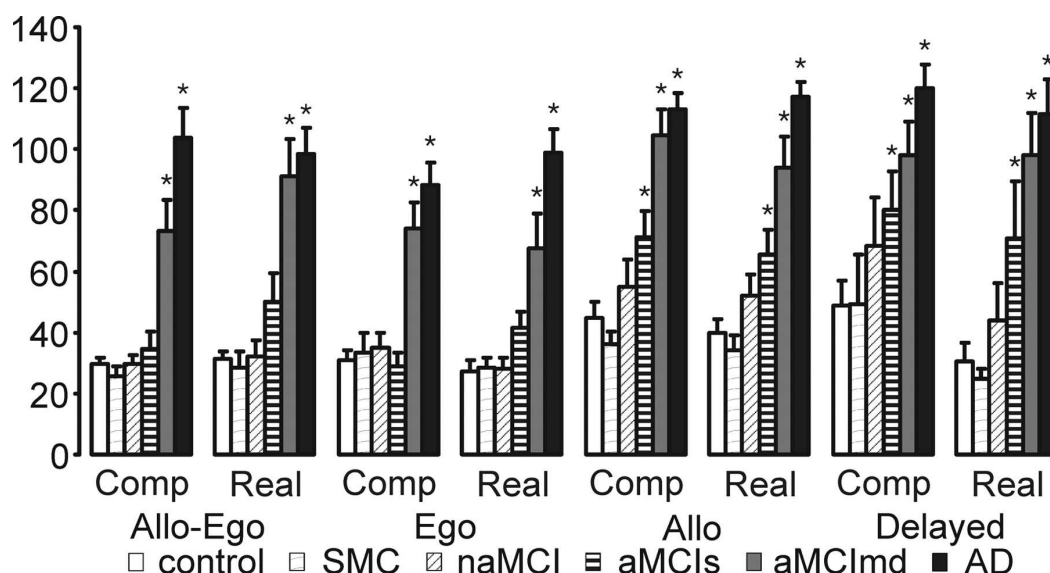
	Kontroly	SMC	naMCI	aMCI _{sd}	aMCI _{md}	AD
Muži/ženy	8/18	5/3	5/2	4/7	13/5	5/16
Věk	69,4 (1,3)	65,6 (4,0)	70,6 (3,0)	71,7 (2,0)	72,9 (2,4)	75,8 (1,2)
Vzdělání v letech	15,5 (0,6)	16,4 (0,6)	14,3 (1,1)	15,5 (0,7)	13,9 (0,8)	12,4 (0,7)

Tabulka 34: Demografické proměnné, Průměr (střední chyba průměru).

	Kontroly	SMC	naMCI	aMCI _{sd}	aMCI _{md}	AD
MMSE	29,3 (0,9)	29,8 (0,4)	29,0 (1,0)	28,6 (1,5)	27,1 (2,3)	23,1 (4,0)
AVLT1-6	60,4 (14,5)	61,8 (8,9)	53,4 (9,4)	38,8 (10,9)	32,3 (9,7)	22,7 (5,4)
AVLT30	10,7 (4,1)	12,0 (3,1)	8,4 (2,8)	3,9 (3,6)	1,9 (2,4)	0,4 (0,7)
TMT A	18,4 (4,4)	17,8 (7,0)	21,1 (7,7)	18,0 (6,0)	33,8 (15,0)	42,7 (26,8)
TMT B	76,1 (23,2)	85,8 (25,1)	179,3 (42,8)	100,2 (31,1)	212,4 (106,1)	369,0 (260,3)
FAS	43,2 (10,4)	51,4 (12,9)	41,3 (9,1)	42,0 (12,0)	26,6 (6,3)	26,1 (12,8)
BVRT A chyby	3,9 (2,8)	4,0 (1,4)	7,0 (3,2)	6,9 (3,2)	10,8 (4,2)	15,1 (3,1)
BVRT C byby	0,5 (1,2)	0,0 (0,0)	1,2 (1,5)	0,7 (1,1)	2,1 (2,7)	2,8 (2,6)
Digit span	6,4 (1,1)	6,2 (1,3)	5,6 (1,1)	6,4 (1,5)	6,4 (3,5)	5,6 (1,3)
Obrácený digit span	4,7 (1,1)	5,2 (1,3)	4,0 (0,8)	5,2 (0,9)	4,1 (1,1)	3,6 (1,4)
ECR-FR.	10,7 (2,4)	9,8 (1,6)	9,0 (2,2)	6,7 (3,0)	4,9 (3,4)	2,2 (1,5)
ECR - TR	16,0 (0,0)	16,0 (0,0)	16,0 (0,0)	14,6 (2,3)	13,4 (3,2)	8,7 (3,4)

Tabulka 35: Výkon v neuropsychologických testech, Průměr (střední chyba průměru).

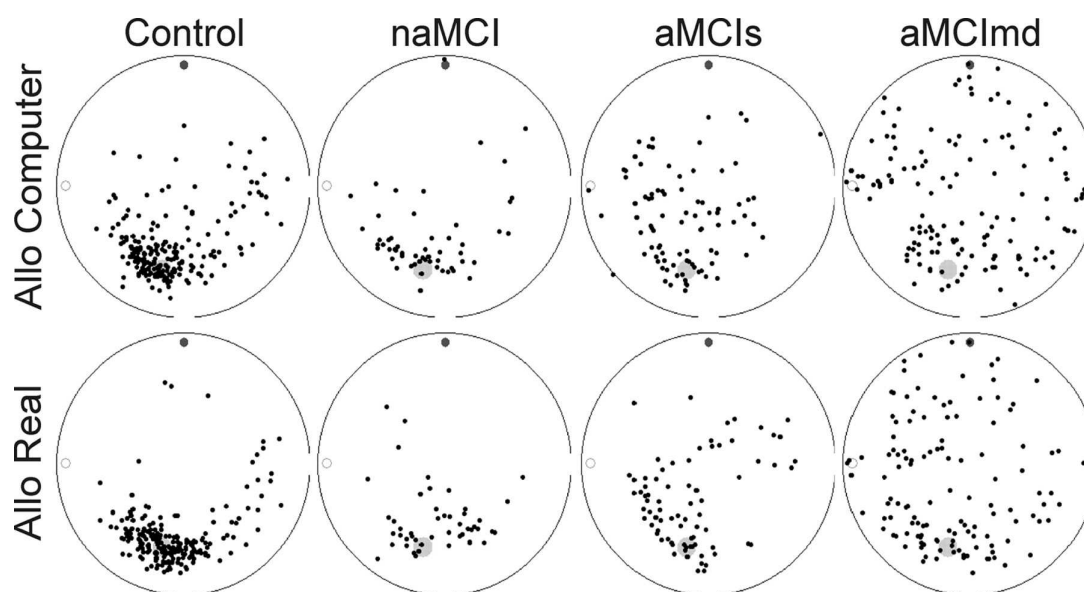
Jak je patrné z obrázků 17 a 18, pacienti s AD byli výrazně postiženi ve všech testech prostorové navigace. Porucha navigace u MCI byla zřetelná zejména v testu navigace alocentrické, kde pacienti s aMCI měli oproti kontrolám nepřesné zásahy, zatímco pacienti s naMCI skórovali podobně jako kontrolní skupina.



Obrázek xx: Průměrná chyba v určení pozice (v centimetrech v reálné verzi, v pixelech ve verzi počítačové). Hodnoty zobrazené jako průměr, chybová úsečka odpovídá standardní chybě průměru. Hvězdička označuje signifikantní rozdíl od norem ($P < 0,05$) Comp – počítačová verze, Real – reálná verze, subtesty: Allo-ego – navigace pomocí alocentrické + egocentrické strategie, Ego – test egocentrické navigace, Allo – test alocentrické navigace, Delayed – oddálené vybavení.

Průměrné chyby v určení pozice

Signifikantní rozdíly v chybách určení pozice mezi skupinami byly nalezeny ve všech subtestech [ANCOVA, všechna $F > 5,201$, $p < 0,001$]. Post hoc testy prokázaly postižení ve skupinách AD a aMCImd ve všech subtestech (ANCOVA, veškerá $p < 0,001$). Nenalezli jsme rozdíl ve výkonu pacientů s SMC (všechna $P > 0,382$) a naMCI (všechna $p > 0,127$). Skupina aMCIsd byla postižena jen v některých subtestech: pacienti se nelišili od kontrol v testech alo-egocentrické navigace a egocentrické navigace, při které mohou použít k navigaci startovní pozici (všechna $p > 0,157$). Ve třetím a čtvrtém subtestu (alocentrická navigace a oddálené vybavení), kde se používají k navigaci pouze značky na stěnách, se pacienti s aMCIsd signifikantně lišili od KS (alocentrická navigace počítačová, $p = 0,015$; alocentrická navigace reálná, $p = 0,016$; oddálené vybavení počítač, $p = 0,047$; oddálené vybavení reálné, $p = 0,021$).

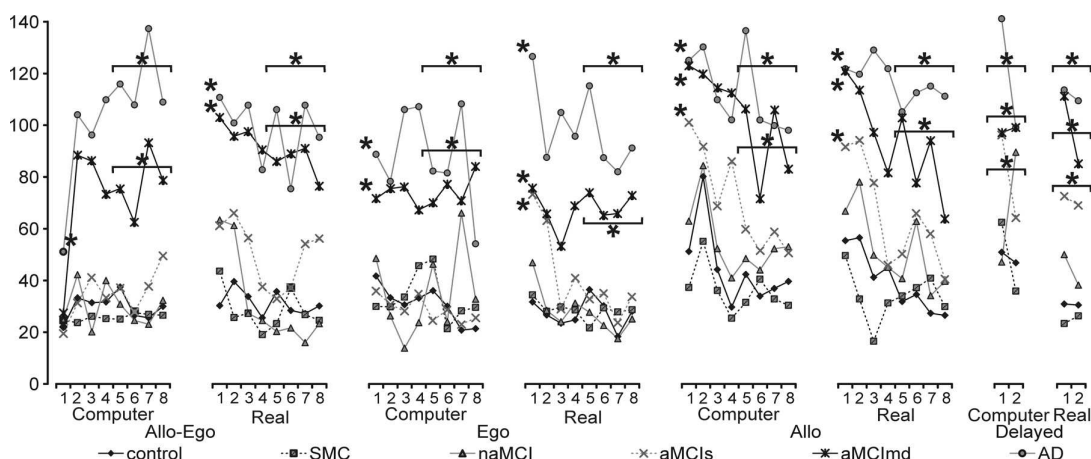


Obrázek 18: Grafické zobrazení výsledků alocentrické navigace v počítačové (Allo computer) a reálné (Allo Real) verzi Testu skrytého cíle u 5 vyšetřovaných skupin. Největší kruh zobrazuje experimentální arénu z půdorysu. Malé černé body znázorňují označení domnělé pozice cíle (zásahy) jednotlivými subjekty. Větší šedivá tečka označuje skutečnou polohu cíle, jehož poloha byla určena dvěma orientačními body (menší černý kruh a menší černý bod) na okraji arény. Kontroly, pacienti se subjektivní poruchou paměti a pacienti s neamnestickou mírnou kognitivní poruchou měli většinu zásahů soustředěnou v okolí cíle. Pacienti s amnestickou mírnou kognitivní poruchou měli zásahy rozmístěné ve větší vzdálenosti od cíle. Pacienti s Alzheimerovou chorobou měli zásahy náhodně rozmístěné po celé ploše arény.

Dle grafu (obrázek 17) se zdá, že pacienti s aMCImd (na rozdíl od pacientů s aMCIsd) skórují podobně jako pacienti s AD. Při testování této hypotézy jsme porovnali obě podskupiny aMCI s AD a našli hraničně signifikantní rozdíl mezi aMCIsd a AD v počítačové verzi testu oddáleného vybavení ($P = 0.051$) i ve verzi reálné ($P = 0.042$). V ostatních subtestech (okamžité vybavení) skórovali pacienti s aMCIsd výrazně lépe, než AD (veškeré $p < 0,003$). Na rozdíl od toho pacienti s aMCImd byli signifikantně lepší než AD pouze v prvním počítačovém subtestu (allo-ego, $p = 0,028$) a ve dvou reálných subtestech (egocentrická navigace, $p = 0,018$; alocentrická navigace, $p = 0,045$). V ostatních testech se pacienti s aMCImd nelišili od AD (všechna $p > 0,509$).

Jednotlivé pokusy – efekt učení

Jak již bylo popsáno v metodologické části, měly subjekty po každém pokusu možnost ověřit reálnou pozici cíle a tedy možnost učení. Jak je patrné z obrázku 19, byli pacienti s AD výrazně postiženi ve všech pokusech daných subtestů a nevykazovali zřejmý efekt učení. Podobná situace byla u pacientů s aMCI_{sd}. Pacienti s aMCI_{sd} se lišili od kontrol v prvním pokusu, v následujících pokusech se však zlepšili a v posledních pokusech se jejich výkon významně nelišil od norem. Podrobné výsledky jsou součástí originálního článku. (J. Hort et al., 2007)



Obrázek 19: Průměrná chyba v určení pozice ve všech subtestech testu skrytého cíle. Pro přehlednost nejsou znázorněny standardní chyby. Hvězdička označuje signifikantní rozdíl od norem ($P < 0.05$) v prvním pokusu a v průměru 5.-8. pokusu.

7) Porucha prostorové navigace u pacientů s hipokampálním a nehipokampálním typem mírné kognitivní poruchy

Bude se prostorová navigace u pacientů s aMCI lišit v závislosti na typu postižení deklarativní paměti (pacienti s hipokampálním typem paměti vs. pacienti s nehipokampálním typem paměti)?

Do studie v reálné verzi BVA arény (J. Laczó et al., 2009) byly zařazeny osoby s diagnózami aMCI (dále klasifikována na aMCI_{md} a aMCI_{sd}), pacienti s naMCI, pacienti s lehkou demencí při AN a kontrolní skupina. Pacienti s aMCI byli dále v souladu s kritérii hipokampální poruchy dle B. Dubois (B. Dubois et al., 2007) na základě výkonu v testu ECR rozdělení na skupinu hipokampální aMCI (HaMCI; $n = 10$) a nehipokampální aMCI (NHaMCI; $n = 32$). Pacienti s HaMCI měli nízké spontánní vybavení v testu ECR a též snížené vybavení celkové z důvodu nízkého efektu kategoričké nápovědy (méně než 10 ze 16 slov vybaveno celkově nebo 10–14 slov ze 16 vybaveno celkově a z toho více než 30% vybaveno spontánně).

Demografické charakteristiky skupiny jsou v tabulce 36. Výsledky neuropsychologických testů jsou uvedeny v tabulce 37.

	Kontroly ($n = 28$)	naMCI ($n = 10$)	NHaMCI ($n = 32$)	HaMCI ($n = 10$)	AD ($n = 21$)	p^a	Hodnota p MCI ^b
Pohlaví(muži/ženy)	8/20	6/4	18/14	6/4	4/17	0,02	NS
Věk v letech	68,9 ± 7,2	72,0 ± 7,9	72,7 ± 9,2	77,3 ± 10,8	75,9 ± 5,6	0,02	NS
Vzdělání v letech	15,5 ± 3,0	14,7 ± 2,8	14,3 ± 3,3	13,6 ± 3,5	12,3 ± 3,3	0,02	NS
MMSE	29,3 ± 0,9	27,9 ± 2,3	27,6 ± 1,5	26,2 ± 3,0	23,1 ± 3,7	<0,001	NS

Tabulka 36: Základní demografické charakteristiky skupiny (průměr ± S.D.).

^a p hodnota pro rozdíly mezi všemi skupinami,

^b p hodnota pro rozdíly mezi podskupinami MCI.

Test	Kontroly (n = 28)	naMCI (n = 10)	NHaMCI (n = 32)	HaMCI (n = 10)	AD (n = 21)
GDS	1,3 ± 2,1	3,6 ± 2,9	4,4 ± 3,5	3,1 ± 3,1	3,1 ± 3,0
AVLT	61,2 ± 14,3	53,4 ± 9,0	37,0 ± 10,2	29,9 ± 8,8	24,6 ± 7,3
TMT A	18,0 ± 4,5	21,1 ± 7,4	28,19 ± 13,2	27,1 ± 12,8	43,6 ± 26,4
TMT B	74,8 ± 22,8	179,3 ± 41,1	162,0 ± 75,5	223,0 ± 118,1	369,9 ± 252,7
FAS	43,2 ± 9,9	41,3 ± 8,8	31,9 ± 8,5	32,0 ± 12,5	25,9 ± 11,8
BVRT A počet chyb	3,8 ± 2,7	7,0 ± 3,0	9,6 ± 4,2	10,8 ± 4,3	14,9 ± 3,7
BVRT C počet chyb	0,5 ± 1,2	1,7 ± 1,4	1,8 ± 2,6	1,6 ± 0,8	2,9 ± 2,7
Digit span počet čísels	6,5 ± 1,1	5,6 ± 1,1	6,4 ± 2,8	6,3 ± 1,1	5,6 ± 1,3
Obrácený digit span počet čísels	4,7 ± 1,1	4,0 ± 0,8	4,5 ± 1,0	4,1 ± 0,9	3,6 ± 1,3
ECR - FR	10,8 ± 2,3	9,0 ± 2,1	6,1 ± 2,9	2,8 ± 2,3	2,7 ± 2,7
ECR - TR	16,0 ± 0,0	16,0 ± 0,0	15,4 ± 1,2	9,7 ± 2,3	8,9 ± 3,8

Tabulka 37: Neuropsychologická charakteristika skupin (průměr ± S.D.). Vysvětlivky: TMT A, TMT B – Trail making test A a B – čas v sekundách, BVRT – Benton's visual retention test, administrace A reprodukce, C – kopie, ECR – FR – volné vybavení v testu ECR, ECR – TR – celkové vybavení v testu ECR.

Stejná skupina pacientů byla zařazena i do studie zkoumající validitu počítačové verze BVA arény. (Laczo et al., 2012)

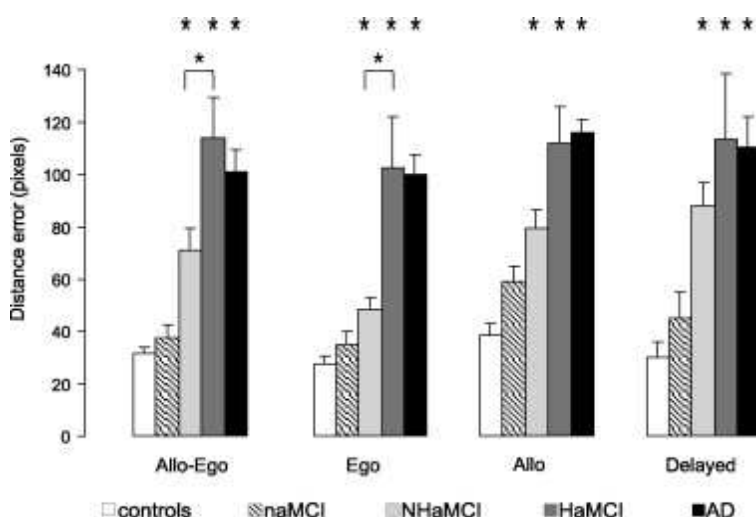
Výsledky v reálné verzi arény

Test ANCOVA kontrolovaný pro vliv věku, vzdělání a pohlaví potvrdil signifikantní rozdíly v průměrných chybách určení pozice ve všech subtestech testu skrytého cíle ($F[4,92] > 8,874$, $p < 0,001$ ve všech analýzách), post hoc testy ukázaly rozdíly mezi podskupinami MCI: pacienti s HaMCI byli signifikantně horší v subtestech alo-ego a alo ve srovnání s NHaMCI. (alo-ego: $p = 0,004$; ego: $p < 0,001$) - viz obrázky 20 a 21.

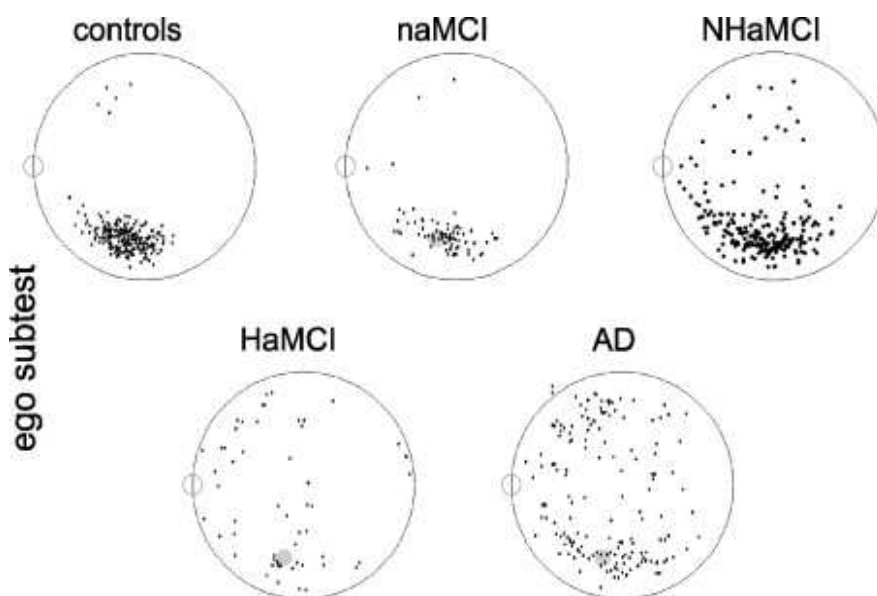
Rozdíl v subtestu alocentrické navigace se blížil statistické významnosti ($p = 0,069$), podskupiny se nelišily v oddáleném vybavení ($p = 0,286$).

Ve srovnání s kontrolami byli pacienti s HaMCI narušeni ve všech subtestech (všechna $p < 0,001$), stejně tak jako pacienti s AD (všechna $p < 0,001$). Rovněž i nehipokampální skupina byla postižena ve všech subtestech navigace. Skupina naMCI se nelišila od kontrol v žádném ze subtestů ($p > 0,105$ ve všech subtestech).

Při porovnání s AD se skupina HaMCI nelišila od AD v žádném ze subtestů (všechna $p > 0,383$), zatímco NHaMCI byla ve srovnání s AD signifikantně lepší ve všech testech prostorové navigace ($p < 0,003$) kromě oddáleného vybavení ($p = 0,225$).



Obrázek 20: Průměrné chyby v určení pozice v reálné verzi testu – sloupce značí průměr, chybová úsečka směrodatnou odchylku. Hvězdička nad sloupcem označuje signifikantní rozdíl od norem ($p < 0,05$). Hvězdička nad horizontální čarou označuje signifikantní rozdíl mezi podskupinami HaMCI a NHaMCI.



Obrázek 21: Grafické zobrazení výsledků egocentrické navigace v reálné verzi Testu skrytého cíle u 5 vyšetřovaných skupin. Největší kruh zobrazuje experimentální arénu z půdorysu. Malé černé body znázorňují označení domnělé pozice cíle (zásahy) jednotlivými subjekty. Větší šedivá tečka označuje skutečnou polohu cíle, k jehož nalezení mohl subjekt použít pouze polohu startu (svou polohu – šedivá kružnice).

Abychom zjistili, jestli rozdíly v prostorové navigace mezi HaMCI and NHaMCI nejsou jen důsledkem poruchy paměti, porovnali jsme výkony obou podskupin v neuropsychologických testech. Vícefaktorová analýza kovariance prokázala rozdíly mezi všemi skupinami v testech verbální i neverbální paměti (AVLT, $F[4,92] > 19,935$, $p < 0,001$; ECR-FR $F[4,92] > 14,881$, $p < 0,001$; ECR-TR $F[4,92] > 20,544$, $p < 0,001$, BVRT A, $F[4,92] > 13,887$, $p < 0,001$). V posthoc testech se však podskupiny MCI v testech paměti lišily pouze v testu ECR-TR ($p < 0,001$), který byl kritériem pro klasifikaci MCI do podskupin, v dalších testech nebyly rozdíly signifikantní [AVLT ($p = 0,144$), ECR - FR ($p = 0,190$), BVRT A ($p = 0,857$)]. Dále jsme zopakovali vícefaktorovou analýzu kovariance s přidáním volného vybavení v testu AVLT jako kovariátu ke kovariátům stávajícím. I s tímto kovariátem se podskupiny MCI lišily v post hoc testech v subtestu egocentrické paměti. Podrobné výsledky jsou obsahem publikace.

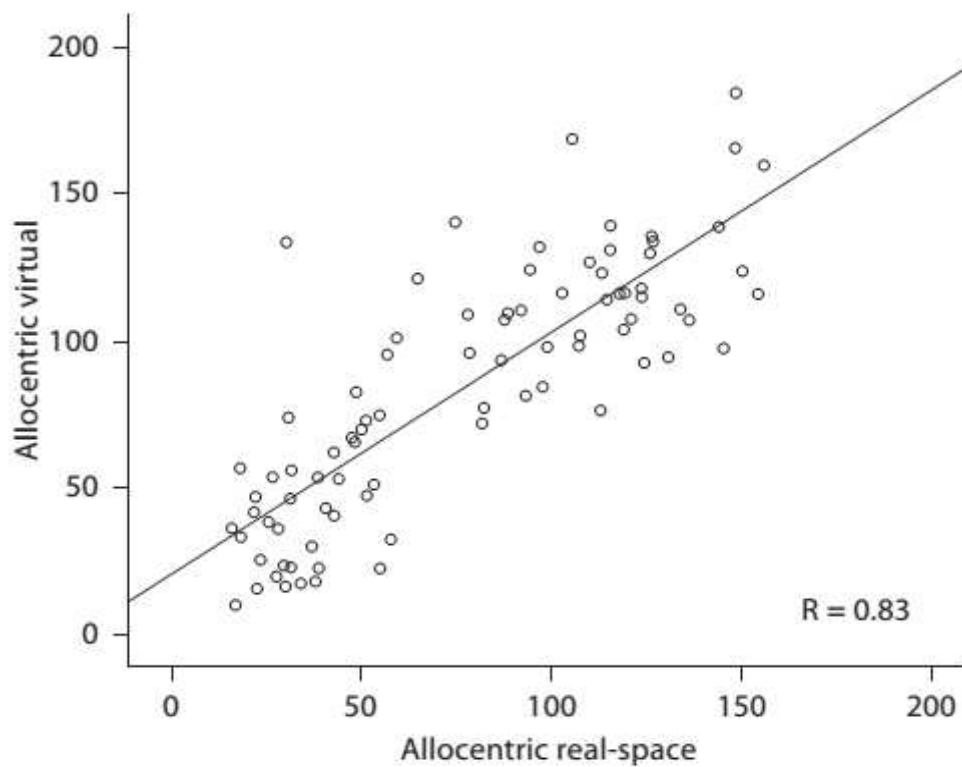
Počítačová verze testu

Počítačová verze testu provedená na stejných subjektech odhalila analogické výsledky: testem vícefaktorové analýzy kovariance jsem prokázali rozdíly mezi všemi skupinami v alocentrické i egocentrické paměti [$F(3, 84) = 13,65$, $p < 0,001$ – ego;

$F(3, 84) = 19,12$, $p < 0,001$ – alo] i v subtestu alo-ego a oddáleném vybavení [$F(3, 84) = 10,42$, $p < 0,001$ – alo-ego; $F(3, 84) = 9,94$, $p < 0,001$ – oddálené vybavení].

Post hoc testy ukázaly, že HaMCI skórovala ve srovnání se skupinou NHaMCI signifikantně hůře v subtestu egocentrické paměti ($p = 0,003$) a alo-ego subtestu ($p = 0,038$), ale nikoli v subtestu alocentrické paměti ($p = 0,094$) a v oddáleném vybavení ($p = 0,79$). Výsledky v subtestech počítačového testu silně korelovaly s výsledky v reálné verzi (alo-ego: $r = 0,76$, $p < 0,001$; ego: $r = 0,82$, $p < 0,001$; alo: $r = 0,83$, $p < 0,001$; oddálené vybavení: $r = 0,65$, $p < 0,001$) – viz obrázek 22.

Ostatní podrobné výsledky jsou obsahem plné verze článku. (Laczo et al., 2012)



Obrázek 22: Příklad shody reálné a virtuální verze testu skrytého cíle (HGT): korelace v subtestu alocentrické navigace (osa x – výkon v reálné verzi BVA, osa y – výkon ve virtuální verzi BVA).

Diskuse

V souhrnné diskusi této práce se zaměřím na zodpovězení otázek položených v části Cíle studie a hypotézy. Výsledky budu diskutovat zejména s ohledem na celkové zaměření práce – tj. časnou a diferenciální diagnostiku Alzheimerovy choroby a ostatních demencí a na roli mediotemporálních struktur.

Podrobné aspekty všech výsledků jsou obsahem diskusí jednotlivých článků.

1) Neuropsychologické koreláty hipokampální atrofie ve vyšetření paměti u nedementní geriatrické populace.

Odráží standardně používané paměťové testy postižení hipokampu u nedementní geriatrické populace? Který paměťový test odráží nejlépe hipokampální dysfunkci? Je rozdíl mezi testy konstruovanými speciálně k diagnostice hipokampální dysfunkce a mezi ostatními rutinně používanými paměťovými testy?

V naší studii jsem porovnali tři paměťové testy: 2 široce používané testy verbální paměti s různými typy ukládání (kontrolované ukládání x ukládání bez kontroly) a vybavování (volné x vybavení s vodítky) a jeden test neverbální paměti. Ve skupině nedementní geriatrické populace jsme zkoumali, který test nejlépe odráží hipokampální atrofii a mohl by tedy potenciálně sloužit jako nejlepší prediktor rozvoje AD.

Našli jsme středně silné korelace objemů hipokampu s volným vybavením ve všech třech testech (AVLT 1-5, ECR-free, ROCF-R). Při porovnání velikostí korelací hlavních výsledků v těchto třech testech jsme nenašli signifikantní rozdíly.

Neprokázali jsme, že by celkové vybavení v testu ECR, který využívá KUVV paradigmatu, lépe korelovalo s objemem hipokampu a naopak korelace mezi objemem hipokampu a celkovým vybavením v testu ECR byla slabší, než korelace s volným vybavením ve všech třech paměťových testech, ač rozdíl mezi korelačními koeficienty nebyl signifikantní.

Navzdory našemu očekávání jsme tedy neprokázali nadřazenost testu ECR používajícího kontrolované ukládání a vybavení s vodítky nad standardně používaným testem verbální paměti bez tohoto paradigmatu. Test vizuální paměti byl z hlediska korelací s objemem hipokampů rovnocenný v porovnání s testy verbálními.

Jiná studie u pacientů s demencí při AN konstatovala středně silnou korelaci testu FCSRT (testu využívajícího stejného paradigmatu jako ECR) s objemem hipokampů, nicméně nesrovnávala tyto výsledky s jinými paměťovými testy. (Sarazin et al., 2010) Dle našich informací je naše studie první srovnávající paměťové testy z hlediska schopnosti reflektovat hipokampální atrofii v nedementní geriatrické populaci.

Ve shodě s předchozími studiemi jsme našli, že objemy hipokampů korelovaly se všemi paměťovými skóre v testu AVL T kromě AVL T 1, které je považováno za index pracovní paměti, jež sama o sobě téměř nezávisí na hipokampu. (Poreh, 2005)

Nenašli jsme žádné rozdíly ve velikosti korelačních koeficientů mezi objemy hipokampů a volnými vybavením ve 2 verbálních paměťových testech (v testu s kontrolovaným ukládáním a v testu bez této procedury).

Dřívější studie naznačovaly, že testy s KUVV mají vyšší specifitu k zachytu hipokampálních poruch paměti vzhledem k omezení vlivu strategie a pozornosti během učení a vybavování. (Buschke et al., 1997; B. Dubois et al., 2007) Tato teorie byla potvrzena u pacientů s demencí, kde se pacienti s AD lišili v testu KUVV od pacientů s bvFTD a PSP (Pasquier, Grymonprez, Lebert, & Van der Linden, 2001; Pillon et al., 1994), nicméně nebyla jednoznačně prokázána u nedementní populace. (Carlesimo et al., 2011)

Zatímco u testu ECR je učení podpořeno metodou kontrolovaného ukládání s poskytnutím kategorické nápovědy při ukládání a následným okamžitým ověřením naučených slov, v testu AVL T je učení podpořeno opakovaným čtením slov bez poskytnutí zpětné vazby. Naše výsledky ukazují, že tyto dva způsoby posílení učení jsou u nedementní populace pravděpodobně stejně efektivní.

Další potencionální vysvětlení rovnocennosti volných vybavení u obou testů spočívá ve faktu, že pracovní paměť (jejíž porucha bývá kompenzována procedurou kontrolovaného ukládání) je v časných stádiích AD relativně málo poškozená a zatímco u pacientů v pokročilém stádiu AD přispívá výrazně k masivní poruše paměti, nemusí hrát tak výraznou roli v poruše učení u nedementní populace. (Overman & Becker, 2004).

Předchozí studie našly středně silné korelace mezi celkovým vybavením v testu FCSRT a objemem levého hipokampu (Sarazin et al., 2010), popřípadě objemem obou hipokampů (Deweert et al., 1995) u pacientů s mírnou AD. Korelace objemů hipokampu a volného vybavení v testu FCSRT v těchto 2 studiích nebyly signifikantní, což může být důsledkem jak

podlahového efektu ve volném vybavení u pacientů s demencí, tak malým množstvím pacientů v obou studiích. (Sarazin et al., 2010; Deweer et al., 1995) V Sarazinově studii (Sarazin et al., 2010) byla nalezena korelace jak volného tak i celkového vybavení v testu FCSRT s objemem hipokampálního pole CA1, který je považován za specifitější pro paměťové funkce, než celkový hipokampální objem. (Mueller, Chao, Berman, & Weiner, 2011)

U většiny zdravých dobrovolníků a u velké části pacientů s aMCI vedlo poskytnutí nápovědy k vybavení všech 16 slov. Celkové vybavení v testu ECR tedy vykazovalo výrazný stropový efekt, obdobný jako v předchozích studiích s testem FCSRT u geriatrické populace. (Grober, Lipton, Katz, & Sliwinski, 1998). To je pravděpodobně i důvod, proč celkové vybavení v testu ECR odráželo hůře hipokampální atrofii v porovnání s volným vybavením v tomto testu – opačně než v předchozích studiích u dementní populace.

Celkově se tedy zdá, že hipokampální atrofii v nedementní populaci lépe odráží volné vybavení v paměťových testech bez ohledu na to, zda je použito kontrolované ukládání. Procedura kontrolovaného ukládání pravděpodobně příliš nezvyšuje diagnostickou sílu testů při použití u nedementní populace.

V porovnání s ostatními studiemi s jinými diagnózami, které konstatovaly u pacientů s kraniocerebrálním poraněním (Ariza et al., 2006) či epilepsií (Loring, Lee, & Meador, 1988) jasnou lateralizaci verbální a neverbální paměti, naše studie potvrdila korelace s objemy obou hipokampů. Rozdíl mezi korelačními koeficienty na obou stranách nebyl signifikantní. Možným vysvětlením je relativně symetrická atrofizace hipokampů jak při běžném stárnutí, tak i u pacientů s aMCI a s mírnou AD. (Shi, Liu, Zhou, Yu, & Jiang, 2009) Pro tento fakt svědčila i silná korelace mezi objemy pravého a levého hipokampu v naší studii.

Korelace objemů hipokampu s testem ROCF byla podobná korelacím s verbálními testy, což je ve shodě s analogickými studiemi. (Hirni, Kivisaari, Monsch, & Taylor, 2013) Je známo, že vybavení v testu ROCF závisí, kromě paměti, též na exekutivních a vizuokonstruktivních funkcích, což často znesnadňuje interpretaci výsledků. (Lezak et al., 2004) Z výsledků této studie se zdá, že tyto faktory nehrají u nedementní populace až tak důležitou úlohu.

Naše studie má několik omezení: Vzhledem k tomu, že jsme chtěli ve studii pokrýt kontinuum nedementní populace od normálního až po patologické stárnutí, sloučili jsme ve studii dvě heterogenní populace, které byly získány různými způsoby (kognitivně zdravé dobrovolníky a klinickou populací pacientů s aMCI).

Dále jsme se z mozkových struktur zaměřili pouze na hipokampus jako na strukturu, která je dobře definovatelná z hlediska zobrazovací diagnostiky a je postižena již v prodromální fázi

AN a neměřili jsme další zejména kortikální struktury. Longitudinální studie porovnávající oba typy testů verbální paměti je potřebná k definitivnímu potvrzení, který z testů lépe předpovídá konverzi do demence v nedementní geriatrické populaci.

2) Využití testu ECR v diferenciální diagnostice demence při Alzheimerově nemoci a behaviorální formy frontotemporální demence

Dokáže paměťový test ECR s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky rozlišit mezi pacienty s lehkou demencí Alzheimerova typu a bvFTD? Budou výsledky natolik výrazné, aby byly aplikovatelné v klinické praxi?

Ve studii jsme potvrdili výborné psychometrické vlastnosti testu ECR pro identifikaci pacientů s lehkou demencí při AN a bvFTD i pro rozlišení těchto dvou skupin mezi sebou. Výsledky potvrzují výrazně snížené spontánní vybavení u obou patientských skupin ve srovnání s kontrolami, dále pak výrazně lepší efekt nápovědy u pacientů s bvFTD ve srovnání s pacienty s AN. Na rozdíl od předchozí literatury uvádíme poprvé ROC křivky a potvrzujeme, že uvedené rozdíly dosahují vysoké specifity a sensitivity a jsou velmi dobře použitelné v klinické praxi. Zatímco pro rozlišení pacientů s lehkou demencí u AN a bvFTD od norem lze použít kterýkoli z indexů testu, pro odlišení obou demencí mezi sebou je jednoznačně nejvhodnější skóre celkového vybavení.

Naše výsledky jsou ve shodě s obdobnou studií s FCSRT (Pasquier et al., 2001) a podporují užitečnost diagnostických kritérií pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci navržená Dubois (Dubois et al., 2007) s přihlédnutím k lokalizaci neuropatologických změn v hipokampální formaci u pacientů s AN. Tato kritéria diferencují AN pacienty od kognitivně zdravých a od jedinců s jinými druhy demence mimo jiné na základě kvalitativního vzorce poškození deklarativní paměti. U pacientů s AN je poškození paměti tzv. hipokampálního typu charakterizováno deficitem v konsolidaci paměťové stopy, zatímco u pacientů s bvFTD je typ poškození paměti tzv. nehipokampálního typu charakterizován deficitem v efektivním kódování a/nebo strategickém vyhledávání informace k zapamatování.

Navazujeme tak na studii Topinkové, která standardizovala Sedmiminutový screeningový test na české populaci, jehož součástí je i ECR. (Topinková et al., 2002) Ve své studii se však zabývá psychometrickými vlastnostmi celé baterie a vlastnosti testu ECR podrobněji neanalyzuje. Naše studie se naproti tomu soustředí pouze na test ECR a přináší jeho detailní psychometrickou analýzu. Tímto ověřujeme diskriminační validitu a rozšiřujeme interpretační možnosti této metody zavedené v české klinické praxi.

Mezi limitace studie patří malý počet pozorování ve skupině bvFTD, který je však pochopitelný vzhledem k vzácnosti onemocnění. (Neary et al., 1998) Dalším limitem by mohl být rozdílný věkový průměr výzkumných skupin, což je důsledek rozdílného časového nástupu manifestace AN a bvFTD a nepovažujeme to za vážný nedostatek, vzhledem k tomu, že v klinických skupinách výkon v ECR s věkem neměl signifikantní vztah. Pro klinickou praxi by bylo přínosné ověřit klinickou užitečnost a diskriminační potenciál testu u pacientů ve stádiu mírné kognitivní poruchy.

Celkově lze říci, že **test ECR umožňuje s vysokovou sensitivitou a specificitou odlišit pacienty s AN ve stádiu lehké demence od pacientů s lehkou demencí při bvFTD a od norem a je tedy vhodný ke klinickému použití v rutinní praxi.**

3) Využití testu hodin v diagnostice mírné kognitivní poruchy

Je test hodin (CDT) použitelný jako screeningový test pro časnou diagnostiku kognitivní poruchy ještě před vznikem demence – ve fázi mírné kognitivní poruchy? Bude sensitivita a specifita tohoto testu vyšší při použití detailnějšího skórovacího systému? Zlepší se dále psychometrické vlastnosti, jestliže bude test použit v kombinaci s testem MMSE?

V této studii jsme se zaměřili specificky na jedince s amnestickou MCI (aMCI) s cílem porovnat psychometrické charakteristiky testu hodin pro tři různé skórovací systémy: dva 18 bodové – dle Babinse a Cohena a standardně využívaný šestibodový systém dle Shulmana a to samostatně a v kombinaci s testem MMSE. Všechny skórovací systémy vykazovaly vysokou konvergenční validitu a vysokou míru shody mezi hodnotiteli.

V souladu s našimi očekáváními jsme našli nejlepší kombinaci sensitivity a specifity u nejkompaktnějších systémů Babinsova (Babins et al., 2008) a Cohenova (Cohen et al., 2000) ve srovnání s krátkým skórovacím systémem dle Schulmana. (Shulman et al., 1993) Prokázali jsme lepší psychometrické vlastnosti kombinovaného skóre CDT + MMSE ve srovnání se skóre CDT pro screening pacientů s aMCI.

Jako první jsme použili u starší populace skórovací systém dle Cohena původně vyvinutý pro dětskou populaci. Tento systém měl v naší studii nejlepší rozlišovací charakteristiky a může tedy být použit v běžné klinické praxi pro skórování CDT v geriatrické populaci. Dle naší zkušenosti jsou skórovací kritéria komplexních systémů dle Cohena (Cohen et al., 2000) i Babinse (Babins et al., 2008) podrobně a jednoznačně popsána a jejich použití zabere stejné množství času, jako u krátkého systému dle Shulmana. (Shulman et al., 1993)

Co se týče komplexních skórovacích systémů, konstatovali jsme v naší studii v nedementní populaci vyšší sensitivity a specifity ve srovnání s 10 bodovým skórovacím systémem dle Nunese (Nunes et al., 2008) 52,0% a 66,0%, ve srovnání s 62,5% a 76,9%, v naší studii) a výrazně vyšší senzitivity, ale nižší specifity ve srovnání s 10 bodovým skórovacím systémem ze studie Ladeiry (Ladeira et al., 2009) (30,0% a 88,0%, ve srovnání se 43,8% a 84,6% pro cut-off 13 bodů a 62,5% a 76,9% pro cut-off 14 bodů v naší studii).

Jiná studie používající 19 bodový skórovací systém udává o něco větší sensitivitu (75,6%) a specifitu (74,7%); nicméně v této studii byla s kontrolní skupinou porovnávána smíšená

populace pacientů s MCI a demencí, což znemožňuje porovnání a neodpovídá ani klinickému užití v praxi. (Yamamoto et al., 2004)

Sensitivita a specifita pro odlišení aMCI od kognitivně zdravé populace v naší studii byla i při použití podrobného a nejpřesnějšího diagnostického systému dle Cohena relativně nízká (62,5%, and 76,9%). Skóre CDT vykazovala podobnou specifitu, ale nižší sensitivitu ve srovnání se skóre MMSE (sensitivita 72,9%). Kombinace výsledků z obou testů vedla ke zvýšení sensitivity (na 85,4%), při zachování přijatelné specifity (69,2%). Vysoká sensitivita je v klinické praxi klíčová – umožní vyselektovat pacienty vhodné k dalšímu podrobnému vyšetření neuropsychologickou baterií. Test hodin, který odráží zejména zrakově prostorové funkce tedy pravděpodobně tímto přispívá k testu MMSE, který je jinak k poruše této kognitivní domény málo sensitivní.

Naše výsledky se blíží výsledkům studie Cacho, (Cacho et al., 2010) která zjistila o něco nižší sensitivitu, ale vyšší specifitu (76,2% a 77,3%) a podporují tedy užitečnost kombinace obou těchto screeningových metod.

Naše studie má několik omezení. Do studie jsme zařadili pouze pacienty s aMCI vzhledem k tomu, že tento podtyp MCI je nejčastější a vykazuje nejvyšší zastoupení konvertorů do AD. (Petersen, 2011) Nicméně tím, že jsme nezahrnuli pacienty s naMCI jsme ztratili část přirozené variability.

Vzhledem k tomu, že jsme chtěli v naší studii předejít příliš malým obrázkům hodin, které by znesnadnily hodnocení (což je častý případ v klinické praxi), použili jsme předkreslený kruh. Tím jsme částečně museli adaptovat některé skórovací systémy, které toto samostatně bodují a přišli jsme tedy opět o část variability. Vzhledem k tomu, že tato část úlohy je však poměrně lehká pro nedementní pacienty, neočekáváme, že by to výsledky naší studie výrazněji ovlivnilo.

Celkově lze říci, že použití kombinovaných skóre MMSE a CDT vede ke zlepšení sensitivity a je vhodné k použití v klinické praxi, v případech kdy není k dispozici standardní neuropsychologické vyšetření. Při samostatném použití se CDT ani MMSE nezdá být dostatečným nástrojem pro screening MCI. I při použití komplexních skórovacích systémů je CDT slabé v rozlišení aMCI od věkově vázaných kontrol a to zejména kvůli výraznému stropovému efektu.

4) Narušení čichové identifikace u amnestické a neamnestické mírné kognitivní poruchy a její neuropsychologické koreláty

Bude čichová identifikace vyšetřená námi sestaveným testem MHST postižena ještě před fází demence – ve stádiu MCI? Liší se postižení čichu u jednotlivých subtypů MCI?

Existuje souvislost mezi postižením čichu a kognice u pacientů s MCI?

V naší práci jsme zkoumali čichovou identifikaci u pacientů se subtypy MCI a s demencí při AN, porovnali s kognitivně zdravými kontrolami a zjišťovali souvislost mezi postižením čichu a kognice u pacientů s MCI. Prokázali jsme, že čichová identifikace byla postižena u pacientů s MCI i AD. Nebyl rozdíl v postižení mezi pacienty s aMCI a naMCI, pacienti s aMCI_{md} měli horší výkon než aMCI_{sd}. Porucha čichové identifikace ve skupině aMCI byla ve vztahu s verbální a neverbální pamětí a vizuokonstruktivními funkcemi, u pacientů s naMCI jsme vztah s kognicí neprokázali.

Studie s testem MHST prokazuje předchozí nálezy s jinými čichovými testy, které prokázaly postižení u pacientů s AD již ve fázi mírné demence (C. Hawkes, 2003; Mesholam et al., 1998) a též u pacientů s aMCI, kteří představují z velké části prodromální fázi AN.

(Djordjevic et al., 2008; Eibenstein et al., 2005; Lehrner et al., 2009; Westervelt et al., 2008) Jako první jsme prokázali signifikantní rozdíl v čichové identifikaci mezi skupinami aMCI_{sd} a aMCI_{md}, což je ve shodě se současným názorem, že pacienti s aMCI_{md} představují neuropatologicky pokročilejší stadium choroby a že v této podskupině je i více pacientů s neuropatologickými změnami AN a konvertují tedy dříve a častěji do AD. (Manly et al., 2008; Tabert et al., 2006)

Fakt, že jsme nepotvrdili rozdíl mezi aMCI a naMCI je ve shodě se studií s kratším 12 položkovým testem čichové identifikace, která konstatovala postižení ve skupině MCI jako celku (sloučení pacienti aMCI a naMCI) oproti kontrolám a nenašla rozdíl mezi podtypy MCI. Přímé porovnání subtypů MCI oproti kontrolám však nebylo v této studii zmíněno.

(Westervelt et al., 2008) Jiná studie s testem UPSIT nenalezla postižení čichové identifikace u pacientů s naMCI, nicméně postižení kognice v této skupině na škále MMSE bylo velmi mírné. (Lehrner et al., 2009) Konečně ve třetí studii zkoumající postižení čichové identifikace u pacientů s naMCI byli MCI pacienti postiženi jako celek a pacienti s aMCI se lišili od

kontrol, nicméně pacienti s naMCI se nelišili signifikantně ani od kontrol ani od AD.

(Devanand et al., 2010)

Výrazné postižení čichové identifikace u pacientů s naMCI v naší studii může mít více příčin: Jak již bylo zmíněno, konstatovaly dřívější studie postižení čichu u pacientů s LBD i FTLD (Rami et al., 2007; Westervelt, Stern, & Tremont, 2003) a u pacientů s VD byly výsledky nekonzistentní. (Duff, McCaffrey, & Solomon, 2002; Gray et al., 2001) Tyto demence bývají často předcházeny naMCI, a proto není překvapivé postižení čichu ani u této prodromální skupiny. (Petersen, 2011)

Na druhé straně se v poslední době ukazuje, že navzdory původním představám konvertuje velká část pacientů s naMCI do AD a to zejména u starších pacientů. (Busse et al., 2006; Jungwirth et al., 2012; Manly et al., 2008) V tomto případě by porucha čichu u pacientů s naMCI mohla být důsledkem Alzheimerovské patologie.

Výraznější poruchu čichu v naší studii v porovnání s ostatními publikovanými studiemi přikládáme testování více postižené klinicky definované populace odeslanými na naše pracoviště pro stížnosti na kognici, v porovnání s ostatními populačně zaměřenými studiemi. (Devanand et al., 2010)

Jak jsme očekávali, bylo postižení čichu ve skupině aMCI zejména ve vztahu k poruše paměti. To odpovídá dřívější studii, která prokázala vztah mezi anosmií a poruchou paměti u nedementní geriatrické populace. (Royall et al., 2002). Jiné studie prokázaly středně silnou až silnou korelaci mezi čichovou identifikací a paměťovými skóre a pouze slabou až středně silnou korelaci s ostatními kognitivními doménami u nedementní populace (smíšená populace aMCI, naMCI a kognitivně zdravých kontrol). (Devanand et al., 2010; Lehrner et al., 2009) Podobné výsledky byly nalezeny i ve smíšené populaci dementních a nedementních pacientů a kontrol. (Djordjevic et al., 2008; Westervelt et al., 2005) Nejsilnější vztah mezi pamětí a čichem poukazuje nepřímou na důležitost mediotemporálních oblastí v čichové identifikaci u pacientů v časně fázi kognitivního deficitu a podtrhuje důležitost testování čichové identifikace v časně diagnostice kognitivního postižení.

Pouze jedna studie zkoumala vztah čichové identifikace a zrakově prostorových funkcí, naše výsledky jsou s touto studií v souladu. (Westervelt et al., 2005) Příčina vztahu mezi poruchou čichu a postižením zrakově prostorových funkcí není zcela jasná, protože toto postižení bývá dáváno do souvislosti zejména s poruchou parietálního a okcipitálního laloku, jejichž role je v čichové identifikaci považována za marginální. Existuje více možných vysvětlení: výkon v testu ROCF odráží vliv mnoha mozkových systémů a jeho interpretace vzhledem k postiženým strukturám je složitá. (Muriel Deutsch Lezak et al., 2004) Jak jsme již prokázali dříve, koreluje kopie ROCF s objemem hipokampu. (Vyhnalek et al., 2014)

Celkově svědčí postižení čichu u pacientů s aMCI spolu s relativně silným vztahem mezi čichovou identifikací a paměťovými skóre pro etiologickou a anatomopatologickou uniformitu v této skupině pacientů – je známo, že většina z nich konvertuje do AD. (R. C. Petersen et al., 1999)

Na rozdíl od pacientů s aMCI jsme ve skupině naMCI nenašli žádný signifikantní vztah mezi čichovou identifikací a kognicí, což podtrhuje pravděpodobnou anatomopatologickou a etiologickou heterogenitu u této skupiny pacientů.

Omezením naší studie je fakt, že jsme měřili pouze čichovou identifikaci a nikoli čichový práh a diskriminaci. Je možné, že zhoršený výkon v testu MHST může být z části důsledkem poruch na nižších úrovních zpracování čichové informace. Průřezový design naší studie neumožňuje přesné závěry ohledně etiologie MCI u našich pacientů.

Naše výsledky svědčí pro to, že čichová identifikace je postižena u pacientů s kognitivním deficitem časně – již ve stádiu MCI, s průběhem se dále zhoršuje a u pacientů s aMCI, kteří často konvertují do AD, je ve vztahu s poruchou paměti a potažmo nejspíše postižením mediotemporálního laloku. Absence rozdílu mezi naMCI a aMCI poukazuje na limitaci vyšetření čichu, které není schopné ve fázi MCI rozlišit mezi potenciální etiologií postižení kognice.

5) Poruchy čichu u frontotemporální lobární degenerace

Je postižen čich u pacientů s FTLTD? Liší se postižení čichu u různých klinicky definovaných podtypů této choroby?

V naší studii jsme zkoumali postižení čichové identifikace u pacientů s podtypy FTLTD.

Předpokládali jsme postižení čichové identifikace u pacientů s FTLTD celkově, zejména pak u podtypu sémantická demence a bvFTD. Ne zcela jasné očekávání jsme měli u pacientů s progresivní nonfluentní afázií a progresivní supranukleární paralýzou.

Potvrdili jsme postižení čichu u všech zkoumaných podskupin FTLTD, nezjistili jsme rozdíly mezi jednotlivými podskupinami v testu MHST ani korelaci čichové identifikace s kognicí ve skupině FTLTD.

Naše nálezy jsou kongruentní s předchozími studiemi a dále potvrzují a rozšiřují jejich nálezy, které prokázaly narušenou čichovou identifikaci jak u pacientů s bvFTD (Luzzi et al., 2007; McLaughlin & Westervelt, 2008; Omar et al., 2013; Pardini et al., 2009) i u subtypu sémantická demence. (Luzzi et al., 2007; Omar et al., 2013) Toto postižení může odrážet časné a výrazné poškození struktur čichového mozku u těchto podtypů – frontálních laloků u bvFTD a mediotemporálních struktur u sémantické demence.

Situace je méně jasná u PNFA: některé studie nachází poruchu čichu srovnatelnou s ostatními subtypy FTLTD. (Omar et al., 2013) U smíšeného souboru pacientů s bvFTD a PNFA byla nalezena krátkým testem BSIT signifikantní porucha čichové identifikace srovnatelná intenzitou s postižením u pacientů s AD. (McLaughlin & Westervelt, 2008) Kazuistické sdělení nachází poruchu čichové identifikace u pacienta se sémantickou demencí a bvFTD, ale nikoli u pacienta s PNFA. (Rami et al., 2007) Příčina postižení u PNFA není zcela známa. Naše výsledky rozšiřují dosavadní znalosti a přinášejí další argumenty pro postižení čichu u PNFA. Není jasný ani vztah s postižením čichového mozku u těchto subtypů. Zatímco některé studie poukazují na to, že struktury postižené u PNFA (insula a dorzální frontální kortex) jsou klíčové pro čichovou identifikaci (Kettenmann, Hummel, Stefan, & Kobal, 1997), jiné dávají čichový deficit u PNFA do souvislosti pouze s poruchou asociačních drah temporálního laloku. (Olofsson et al., 2013)

U pacientů s PSP jsme našli deficit čichové identifikace srovnatelný s ostatními podtypy FTLTD. Tři studie pracující s klinicky diagnostikovanými pacienty s PSP našly normální

čich. (Doty et al., 1993; Suzuki et al., 2011; Wenning et al., 1995) Jiné studie naopak konstatovaly postižení čichu u pacientů s progresivní supranukleární paralýzou. (A. Muller et al., 2002; Silveira-Moriyama et al., 2010) Při podrobnějším zkoumání uvedené literatury je patrné, že studie, které nacházejí deficit čichu u PSP pracují s kognitivně postiženými pacienty s PSP a nacházejí vztah mezi mírou postižení kognice a čichu, (Silveira-Moriyama et al., 2010), zatímco ve studiích, které deficit čichu u PSP nenašly, byla porucha kognice jedním z vyřazujících kritérií. (Doty et al., 1993) Ve světle těchto nálezů a v souladu se současným poznáním neuropatologických změn a s našimi výsledky (průměrné MMSE pacientů s PSP v naší studii bylo 23,1) se tedy zdá, že čich je ušetřen u převážně kmenové manifestace PSP, zatímco u PSP s funkčním postižením frontálního kortexu postižen je.

Stejně jako u naší předchozí studie čichové identifikace u MCI, je naším omezením fakt, že jsme měřili pouze čichovou identifikaci a nikoli čichový práh a diskriminaci. Je tedy možné, že zhoršený výkon v testu MHST může být zčásti důsledkem poruch na nižších úrovních zpracování čichové informace. Dalším omezením je relativně malý vzorek pacientů, což je způsobeno vzácností této diagnózy a omezenou spoluprací pacientů s poruchami chování.

V souhrnu jsem potvrdili poruchu čichové identifikace u všech zkoumaných podtypů FTLD, což svědčí pro postižení čichového mozku u této choroby. Absence korelace s kognicí v FTLD podtrhuje pravděpodobnou heterogenitu příčiny postižení čichu v různých podskupinách této choroby. Zajímavý je nález postižení u pacientů s PSP s kognitivním deficitem, který při shrnutí informací z literatury vrhá světlo na příčinu inkonsistencí ve studiích čichu u této diagnózy.

6) Porucha prostorové navigace u mírné kognitivní poruchy a jejích subtypů

Je porucha prostorové navigace změřená v zařízení blue velvet aréna (BVA) detekovatelná již ve fázi mírné kognitivní poruchy? Budou se pacienti s naMCI lišit od pacientů s aMCI? Bude tato porucha prostorové navigace detekovatelná i analogickými počítačovými testy?

Z předchozí literatury jsme věděli, že prostorová navigace je postižena u pacientů s AN, údaje o postižení u MCI byly skoupé. Na základě znalosti anatomického substrátu prostorové navigace jsme předpokládali postižení již ve fázi MCI. Předpokládali jsme mírnější postižení u pacientů s aMCI. Nevěděli jsme, jak budou skórovat pacienti s naMCI. Vzhledem k tomu, že počítačová verze věrně kopíruje uspořádání reálné arény, předpokládali jsme, že bude též odrážet výsledky v této verzi.

Výsledky naší studie prokazují výrazné rozdíly v prostorové navigaci mezi podtypy MCI. Zatímco pacienti s aMCI a pacienti s AN zaostávali ve všech subtestech, pacienti s naMCI a SMC se nelišili od kontrol. Rozdíly jsme našli též mezi oběma subtypy aMCI: aMCI a aMCI. Pacienti s aMCI byli postiženi jak v prvním tak v posledních pokusech ve všech subtestech, což poukazuje na jejich narušenou schopnost učení. Pouze v prvním pokusu počítačové verze a ego se jejich výkon nelišil od kontrol.

Na rozdíl od toho vykazovala skupina aMCI patologické výsledky pouze v několika subtestech: v prvním pokusu reálné verze subtestu ego, v prvním pokusu allo testu v počítačové i reálné verzi a v oddáleném vybavení v obou verzích. Výsledky svědčí pro poruchu navigace v reálném prostředí a zejména pak pro poruchu navigace alocentrické (navigaci pomocí 2 značek, nezávislé na startovní pozici), dále pak pro obtíže s dlouhodobou pamětí (selhání v prvním pokusu je zčásti způsobeno neschopností reprodukovat pozici cíle z předchozího subtestu). Pacienti aMCI nebyli postiženi v druhé polovině subtestů, což naznačuje zachovaný proces učení v průběhu subtestu.

Poruchy prostorové navigace mohou být důsledkem poškození různých mozkových oblastí (spánkový lalok, okcipitotemporální pomezí, zadní část parietálního laloku a retrosplenálního kortexu). (Aguirre, Zarahn, & D'Esposito, 1998) Většina studií, které se zabývaly prostorovou desorientací u pacientů s AD, se zaměřovala na zpracování zrakové informace a její integrace

s dalšími sensorickými modalitami sloužícími k vnímání vlastního pohybu, jejichž postižení je u AD pravděpodobně důsledkem degenerace zadního parietálního kortexu. Tato teorie byla podpořena korelací výkonu prahu zrakového vnímání pohybu (testy na magnocelulární systém) s poruchou navigace v reálném prostředí nemocnice (Tetewsky & Duffy, 1999) i v papírově administrovaném testu Money Road Map test (MRM). (O'Brien et al., 2001) Výsledky dalších studií podporují výše zmíněné nálezy a prokazují u pacientů s AD poruchu učení se navigačním značkám a jejich využívání, (Cherrier et al., 2001) což opět svědčí pro poruchu ve zrakové složce navigace. (Monacelli et al., 2003)

Hypotéza, že deficit percepce a zpracování zrakové informace může být alespoň částečnou příčinou poruchy orientace i u pacientů s MCI, byl postulován na základě nálezu poruchy zrakového vnímání pohybu přibližně u poloviny těchto pacientů. (Mapstone et al., 2003) Tato porucha navíc korelovala s výsledky v Money Road Map testu, ale nikoli s paměťovými testy. V uvedené studii skórovali nicméně pacienti v testu MRM na úrovni norem, což nakonec nesvědčilo pro poruchu prostorové navigace u pacientů v prodromální fázi kognitivního postižení.

Ačkoliv je porucha paměti jedním z nejdůležitějších příznaků AD, její vztah k poruše prostorové navigace u pacientů s AD a MCI není jasný. Námi nalezená porucha zejména alocentrické navigace u pacientů s aMCI poukazuje na možnou souvislost s hipokampální dysfunkcí u této podskupiny. Zhoršená alocentrická navigace u pacientů s lézí mediotemporálních struktur byla dokumentována v analogu Morrisova vodního bludiště (Feigenbaum & Morris, 2004; Holdstock et al., 2000) i v testu virtuální reality. (King et al., 2002) Porucha orientace byla u těchto pacientů prokázána i v reálném prostředí. (Maguire, Burke, Phillips, & Staunton, 1996)

Na základě výše uvedených studií se zdá, že selektivní porucha alocentrické navigace u podtypu aMCI sd potvrzená v naší studii tedy může být pokládána za důsledek poškození mediotemporálního laloku prokázaného u pacientů s aMCI (Grundman et al., 2004; Pennanen et al., 2004) a nikoli poruchy vnímání zrakové informace.

Na druhou stranu pacienti s aMCI md a pacienti s AD byli postiženi ve všech subtestech prostorové navigace pravděpodobně v důsledku poškození jak paměti, tak poruchy zrakového vnímání a zpracování informace. Spíše globální deficit prostorové navigace v těchto 2 podskupinách poukazuje na difuzní mozkové postižení přesahující postižení hipokampu, což je v souladu s neuropsychologickým profilem prokazujícím postižení více kognitivních domén u těchto pacientů. (Baudic et al., 2006; Braak & Braak, 1991; Brun & Gustafson, 1976; Nagy et al., 1999)

Je prokázáno, že pacienti s aMCI_{md} konvertují častěji do AD v porovnání se skupinou aMCI_{sd}. (Tabert et al., 2006) Podobnost postižení prostorové navigace u pacientů s aMCI_{md} a AD je v souladu se současným názorem vnímajícím pacienty aMCI_{md} jako pacienty s prodromální AD, na rozdíl od aMCI_{sd}, kde pacienti konvertovali méně často a navíc velká část této skupiny konvertovala během let zpět do normálního stavu. (Han et al., 2012; Manly et al., 2008; Tabert et al., 2006)

Náš nález neporušené prostorové paměti a navigace u pacientů s SMC je v souladu s dalšími studiemi prokazujícími ušetření kognice v této skupině (skórování v neuropsychologických testech na úrovni norem), což je vlastnost, která tuto skupinu definuje. (Jonker, Geerlings, & Schmand, 2000) Tuto skupinu pacientů jsme zahrnuli do naší studie, protože je prokázáno, že subjektivní stížnosti na poruchy paměti u pacientů s normální kognicí zvyšují riziko pozdějšího rozvoje MCI a demence. (Gifford et al., 2014)

Naše studie ukazuje, že poruchy prostorové navigace nejsou přítomny pouze u pacientů s AD, ale jsou detekovatelné již dříve ve stádiu MCI. Dle našich výsledků se zdá, že porucha orientace u pacientů s MCI je důsledkem poruchy prostorové paměti. Její testování u nedementních pacientů by proto mohlo mít význam v časně diagnostice kognitivního postižení a sloužit tak jako časný biomarker AD. V této indikaci by mohly nalézt uplatnění zejména počítačové testy, jejichž výhoda spočívá v jejich snadné dostupnosti a nízkých nákladech. Mohou tak v blízké budoucnosti rozšířit rutinně prováděná neuropsychologická vyšetření o testování této dosud opomíjené domény.

7) Porucha prostorové navigace u pacientů s hipokampálním a nehipokampálním typem mírné kognitivní poruchy

Bude se prostorová navigace u pacientů s aMCI lišit v závislosti na typu postižení deklarativní paměti (pacienti s hipokampálním typem paměti vs. pacienti s nehipokampálním typem paměti)?

V této práci jsme opět testovali pacienty s kognitivním deficitem v lidském analogu Morrisova vodního bludiště, které je rozšířeným standardním nástrojem pro testování kognice u zvířat.

V návaznosti na naše předchozí studie s pacienty s AD a MCI, a v souladu s moderními teoriemi o hipokampální poruše paměti u pacientů s AD, jsme zjistili rozdíly mezi subtypy aMCI. (Hort et al., 2007; Laczó et al., 2006)

Cílem naší studie bylo zjistit, zda se liší prostorová navigace u pacientů z 2 podskupin aMCI – u pacientů s postižením paměti hipokampálního typu versus u pacientů s postižením paměti nehipokampálního typu, o kterém se předpokládá, že je způsobeno dysexekutivním syndromem. (Dubois & Albert, 2004) Vzhledem k tomu, že je známo, že hipokampální typ poruchy paměti je přítomen u pacientů s AD (Pillon, Deweer, Agid, & Dubois, 1993; Tounsi et al., 1999) a to možná již ve stádiu MCI, (B. Dubois et al., 2007) mohlo by vyšetření prostorové navigace pomoci objasnit příčinu této dysfunkce a pomoci v predikci AD u pacientů s aMCI.

V souladu s naší hypotézou jsme našli rozdíly mezi hipokampální aMCI (HaMCI) a nehipokampální aMCI (NHaMCI). Zejména ve druhé části subtestů skórovali pacienti s HaMCI na úrovni pacientů s AD a výrazně hůře než pacienti s podtypem NHaMCI, což svědčí pro vyjádřené rozdíly ve schopnosti učení.

Pacienti v obou podskupinách aMCI se nelišili ve standardních testech volného vybavení. Abychom vyloučili možnost, že rozdíly v prostorové navigaci byly způsobeny celkovým postižením ve volném vybavení z deklarativní paměti, provedli jsme kontrolu pro skóre v AVL. I po této korekci byly rozdíly v prostorové navigaci mezi HaMCI a NHaMCI nadále signifikantní. Nabízí se tedy vysvětlení, že poruchy navigace mezi těmito podskupinami byly způsobeny kvalitativními rozdíly v mozkovém postižení (postižení hipokampu u pacientů s HaMCI vs. postižení spíše frontálních laloků a jejich okruhů v druhé podskupině).

Prokázali jsme postižení všech složek prostorové navigace v testu skrytého cíle a zejména pak postižení alocentrické paměti u pacientů s HaMCI. Tito pacienti navíc nevykazovali žádný efekt učení. Výsledky byly analogické výsledkům u pacientů s mírnou AD, což odpovídá i představě, že pacienti s HaMCI reprezentují zejména prodromální stádium AD a je ve shodě se studiemi prokazujícími výraznou roli hipokampu pro alocentrickou navigaci u lidí i zvířat. (Astur et al., 2002; R. G. M. Morris, Garrud, Rawlins, & Okeefe, 1982; Okeefe & Dostrovs, 1971) Pacienti s HaMCI byli postiženi též v navigaci egocentrické, což svědčí pro kombinaci s postižením dalších mozkových struktur mimo hipokampus. Je známo, že egocentrická navigace úzce souvisí s parietálními laloky (Aguirre et al., 1998; Astur et al., 2002), které jsou postiženy již v časně fázi AD (Ibanez et al., 1998; Rossor, Kennedy, & Frackowiak, 1996) a jejichž postižení je prokazatelné již ve fázi MCI. (Mapstone et al., 2003)

Na rozdíl od toho se pacienti s NHaMCI lišili – prostorová navigace byla narušena zejména v alocentrické složce a byla celkově méně postižená ve srovnání s hipokampální skupinou, pacienti s NHaMCI navíc vykazovali efekt učení. Studie prokazují, že frontální lalok a jeho okruhy, které jsou pravděpodobně hlavním substrátem postižení u pacientů s NHaMCI, jsou důležité pro plánování, mentální flexibilitu včetně přepínání mezi jednotlivými úkoly. (Koechlin et al., 1999; Lezak et al., 2012) Porucha navigace u této skupiny může být důsledkem neschopnosti přepnout z egocentrické na alocentrickou navigační strategii (alocentrický subtest následoval bezprostředně po subtestu egocentrické paměti). Zachovaná schopnost učení v této skupině spíše nesvědčí pro to, že by porucha navigace byla způsobena u pacientů s NHaMCI hipokampální dysfunkcí.

Pacienti s mírnou AD byli těžce postiženi ve všech navigačních subtestech, což potvrzuje dřívější výsledky poukazující na poruchy prostorové navigace a paměti v počátečních stádiích AD. (Hort et al., 2007; Cherrier et al., 2001; Kessels, Feijen, & Postma, 2005; Monacelli et al., 2003)

Náš nálezný ušetření prostorové navigace u naMCI odpovídá předchozím výsledkům. (Hort et al., 2007)

Naše práce ukazuje, že vyšetření prostorové navigace je schopné potenciálně odlišit pacienty s hipokampální poruchou paměti, kteří jsou považováni za prodromální AD, od pacientů s nehipokampálním deficitem, který je pravděpodobně důsledkem vaskulárních či jiných změn frontálních laloků a jejich okruhů. Test HGT tak může potenciálně napomoci k lepší identifikaci rizikových pacientů.

Limitacemi studie je zejména nezahrnutí dat ze zobrazovacích metod do analýz a průřezový design neumožňující přesně určit, kdo z pacientů opravdu konvertoval do AD.

Obdobné výsledky jsme našli v počítačové verzi testu, což potvrzuje konvergenční validitu obou testů a dále posouvá význam výsledků blíže ke klinickému využití.

Závěr a význam výsledků

Časná a diferenciální diagnostika Alzheimerovy choroby kognitivními testy je spojena zejména se snahou postihnout postižení hipokampu a mediotemporálních struktur, které jsou u této choroby zasaženy časně a masivně.

- 1) Z hlediska neuropsychologického je tedy klíčové najít neuropsychologický test odrážející selektivně postižení hipokampů. V první práci jsem srovnával několik standardně používaných paměťových testů ve vztahu ke schopnosti reflektovat hipokampální atrofii v nedementní geriatrické populaci a došel jsem k závěru, že test ECR s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky, konstruovaný speciálně k postižení hipokampální dysfunkce, nepřevyšuje standardní paměťové testy bez tohoto paradigmatu. V nedementní populaci jsme tedy nepotvrdili hypotézu o větší selektivitě testů s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky k poškození hipokampu. Příčina je nejspíše zejména stropový efekt testu ECR u této relativně málo postižené populace. Výsledek má bezprostřední důsledek pro klinickou praxi, kdy není důvod upřednostňovat testy s KUVV v nedementní populaci. (Vyhnalek et al., 2014)
- 2) Paměťový test ECR jsme poté testovali v druhé práci u pacientů s lehkou demencí a zkoumali jeho diskriminační schopnosti v odlišení AD a bvFTD. V těchto kognitivně alterovanějších skupinách jsme naopak potvrdili vysokou sensitivitu a specifitu tohoto testu k odlišení AD a bvFTD a potažmo hipokampálního a frontálního typu poruchy paměti. Test vykazoval též výborné psychometrické vlastnosti pro odlišení těchto 2 demencí od norem a doporučujeme ho tedy k rutinnímu použití. Potvrdili jsme tedy hypotézu postulovanou na základě teoretických předpokladů a dosavadních publikovaných výzkumů. Součástí práce jsou i normy a doporučené cut-off hodnoty pro českou populaci. (Urbanova et al., 2014 – v recenzním řízení) Nález potvrzuje teorii o hipokampálním a nehipokampálním typu poruchy paměti postulovanou Brunem Dubois. (Dubois et al., 2007)

- 3) V další studii jsme se zabývali analýzou v klinické praxi často používaného screeningového testu hodin a jeho použitelností při diagnostice kognitivního deficitu u nedementních pacientů (u pacientů s aMCI). Srovnali jsme několik skórovacích systémů a prokázali, že systémem s nejlepší sensitivitou a specifitou je nejkomplexnější systém dle Cohena. Psychometrické vlastnosti testu hodin se zvýší při použití v kombinaci s testem MMSE. Potvrdili jsme tedy naše hypotézy. Avšak i při použití tohoto Cohenova systému je sensitivita a specifita pro záchyt aMCI nízká a nelze ji doporučit do klinické praxe. Kombinaci testu hodin s testem MMSE doporučujeme v klinické praxi, nemáme-li možnost vyšetření neuropsychologickou baterií. (Rubínová et al. 2014 – v recenzním řízení)
- 4) Vzhledem k tomu, že struktury mediotemporálního laloku jsou anatomicky i funkčně úzce spjaty s čichovým mozkem, zabývali jsme se v dalších pracích vyšetřením čichu. Na souboru pacientů s různými podtypy MCI jsme potvrdili postižení čichu jak u aMCI, která předchází nejčastěji AD, tak i u podtypu naMCI, u kterého pacienti konvertují často i do jiných typů demencí. Ve skupině aMCI jsme potvrdili výraznější postižení u podskupiny aMCI_{md} ve srovnání s aMCI_{sd}. V analýze hodnotící souvislost poruchy čichu s kognicí jsme ve skupině aMCI dle očekávání našli úzký vztah s výkonem v neuropsychologických testech a to zejména s poruchami paměti, což odpovídá relativní uniformitě aMCI jako skupiny reprezentující zejména prodromální AD. Ve skupině aMCI jsme tedy potvrdili všechny předpokládané hypotézy. V souladu s našimi očekáváním bylo i postižení čichu u podskupiny naMCI. Naopak v této podskupině MCI jsme navzdory našim předpokladům neprokázali vztah s kognitivními funkcemi, což je nejspíše důsledek etiologické heterogenity u tohoto postižení. Dle našich výsledků se bohužel zdá, že vyšetření čichové identifikace dokáže sice diferencovat pacienty s kognitivním deficitem od norem, ale nerozliší jejich etiologii. (Vyhnálek et al, 2014 – v recenzním řízení)
- 5) V další studii čichové identifikace s naším originálním testem MHST jsme se zaměřili na vyšetření pacientů s klinickými podtypy FTLD ve stádiu lehké demence. Prokázali jsme postižení čichu u všech testovaných klinických subtypů. V souladu s našimi očekáváním jsme u sémantické demence a bvFTD potvrdili dřívější publikované nálezy. Poruchu čichu jsme prokázali i u podtypu primární progresivní afázie a rozšířili tak stávající úzké znalosti. Jako zajímavý vnímám zejména náš nález poruchy čichu u kognitivně

postižených pacientů s PSP, což vneslo světlo do rozporuplných nálezů poruch čichu u pacientů s PSP ve světové literatuře. Postižení čichu ve skupině FTLD nesouviselo s postižením kognice a zdá se tedy, že v této heterogenní skupině klinických jednotek je narušení čichu důsledkem postižení rozličných struktur čichového mozku. Výrazné postižení čichu u všech podtypů FTLD by mohlo být do budoucna využitelné pro diferenciální diagnostiku této skupiny chorob například proti neorganicky podmíněným poruchám chování při psychiatrických onemocněních. (Magerová et al 2014)

- 6) Součástí výzkumů bylo i vyšetření paměti v lidském analogu Morrisova vodního bludiště zvaném Blue velvet arena. V tomto unikátním zařízení umožňujícím testovat separátně hipokampálně závislou alocentrickou navigaci a navigaci egocentrickou závislou zejména na parietálním laloku, jsme v souladu s našimi hypotézami prokázali postižení prostorové navigace již ve stádiu aMCI. Kromě postižení navigace měli pacienti s aMCI též výrazně narušenou schopnost učení a to zejména v podskupině aMCI_{md}, kde pacienti skórovali podobně jako pacienti s lehkou AD. (Hort et al. 2007) V další práci jsme potom v souladu s našimi hypotézami dokázali, že pacienti s aMCI s hipokampálním typem postižení paměti skórují výrazně hůře ve srovnání s pacienty s aMCI s poruchou paměti nehipokampálního typu, které je považováno za důsledek spíše narušení frontálních okruhů. V souladu s našimi hypotézami jsme našli výraznější postižení na hipokampu závislé alocentrické navigace u pacientů s hipokampálním postižením paměti ve srovnání s NHaMCI. Navíc jsme ukázali postižení navigace egocentrické u pacientů s HaMCI, což poukazuje na difuzní postižení mozku zahrnující i parietální laloky a je v souladu se současnými teoriemi považujícími podtyp HaMCI za prodromální stádium AD. Dle našich očekávání jsme prokázali silnou korelaci počítačového testu s reálnou verzí testu prostorové navigace, což dále posouvá význam našeho výzkumu směrem k rutinnímu klinickému využití. (Laczo et al., 2009, Laczo et al., 2012)

Použitá literatura

- Adlam, A. L. R., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2009). "I remember it as if it were yesterday": Memory for recent events in patients with semantic dementia. *Neuropsychologia*, 47(5), 1344-1351. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.029
- Aguirre, G. K., Zarahn, E., & D'Esposito, M. (1998). Neural components of topographical representation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(3), 839-846. doi: 10.1073/pnas.95.3.839
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mcomild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 270-279.
- Albert, M. S., Moss, M. B., Tanzi, R., & Jones, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *J Int Neuropsychol Soc*, 7(5), 631-639.
- American Psychiatric Association *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th Edn. (1994). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Ansari, K. A., & Johnson, A. (1975). OLFACTORY FUNCTION IN PATIENTS WITH PARKINSONS-DISEASE. *Journal of Chronic Diseases*, 28(9), 493-497. doi: 10.1016/0021-9681(75)90058-2
- Anstey, K. J., & Maller, J. J. (2003). The role of volumetric MRI in understanding mild cognitive impairment and similar classifications. *Aging Ment Health*, 7(4), 238-250. doi: 10.1080/1360786031000120732
- Aprahamian, I., Martinelli, J. E., Neri, A. L., & Yassuda, M. S. (2010). The accuracy of the Clock Drawing Test compared to that of standard screening tests for Alzheimer's disease: results from a study of Brazilian elderly with heterogeneous educational backgrounds. *Int Psychogeriatr*, 22(1), 64-71. doi: 10.1017/s1041610209991141
- Ariza, M., Pueyo, R., Junque, C., Mataro, M., Poca, M. A., Mena, M. P., & Sahuquillo, J. (2006). Differences in visual vs. verbal memory impairments as a result of focal temporal lobe damage in patients with traumatic brain injury. *Brain Inj*, 20(10), 1053-1059. doi: 10.1080/02699050600909862
- Astur, R. S., Taylor, L. B., Mamelak, A. N., Philpott, L., & Sutherland, R. J. (2002). Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. *Behavioural Brain Research*, 132(1), 77-84. doi: 10.1016/s0166-4328(01)00399-0
- Atkinson, A. J., Colburn, W. A., DeGruttola, V. G., DeMets, D. L., Downing, G. J., Hoth, D. F., . . . Zeger, S. L. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework*. *Clin Pharmacol Ther*, 69(3), 89-95.
- Auriacombe, S., Helmer, C., Amieva, H., Berr, C., Dubois, B., & Dartigues, J. F. (2010). Validity of the free and cued selective reminding test in predicting dementia: the 3C study. *Neurology*, 74(22), 1760-1767. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181df0959
- Babins, L., Slater, M.-E., Whitehead, V., & Chertkow, H. (2008). Can an 18-point clock-drawing scoring system predict dementia in elderly individuals with mild cognitive impairment? *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 30(2), 173-186.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417-423. doi: 10.1016/s1364-6613(00)01538-2
- Baddeley, A. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol*, 63, 1-29. doi: 10.1146/annurev-psych-120710-100422
- Baddeley, A., Logie, R., Bressi, S., Dellasala, S., & Spinnler, H. (1986). DEMENTIA AND WORKING MEMORY. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section a-Human Experimental Psychology*, 38(4), 603-618.
- Baddeley, A. D., & Warrington, E. K. (1970). AMNESIA AND DISTINCTION BETWEEN LONG-AND SHORT-TERM MEMORY. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 9(2), 176-&. doi: 10.1016/s0022-5371(70)80048-2
- Bahar-Fuchs, A., Chetelat, G., Villemagne, V. L., Moss, S., Pike, K., Masters, C. L., . . . Savage, G. (2010). Olfactory Deficits and Amyloid-beta Burden in Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Healthy Aging: A PiB PET Study. *Journal of Alzheimers Disease*, 22(4), 1081-1087. doi: 10.3233/jad-2010-100696
- Bahar-Fuchs, A., Moss, S., Rowe, C., & Savage, G. (2011). Awareness of olfactory deficits in healthy aging, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*, 23(7), 1097-1106. doi: 10.1017/s1041610210002371
- Barkhof, F., Hazewinkel, M., Binnewijzend, M., & Smithuis, R. (2012). Dementia: role of MRI updated version. Retrieved 1.4.2014, 2014, from <http://www.radiologyassistant.nl/en/p43dbf6d16f98d#a445b14a5e5f55>
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., . . . null. (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 367(9), 795-804.

- Baudic, S., Dalla Barba, G., Thibaudet, M. C., Smagghe, A., Remy, P., & Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(1), 15-21. doi: 10.1016/j.acn.2005.07.002
- Bergman, U., Ostergren, A., Gustafson, A. L., & Brittebo, E. B. (2002). Differential effects of olfactory toxicants on olfactory regeneration. *Archives of Toxicology*, 76(2), 104-112. doi: 10.1007/s00204-002-0321-2
- Bertram, L., McQueen, M. B., Mullin, K., Blacker, D., & Tanzi, R. E. (2007). Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet*, 39(1), 17-23. doi: 10.1038/ng1934
- Bezdicek, O., Stepankova, H., Motak, L., Axelrod, B. N., Woodard, J. L., Preiss, M., . . . Poreh, A. (2013). Czech version of Rey's Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 00(00), 1-29. doi: 10.1080/13825585.2013.865699
- Bian, H., Van Swieten, J. C., Leight, S., Massimo, L., Wood, E., Forman, M., . . . Grossman, M. (2008). CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology. *Neurology*, 70(19), 1827-1835.
- Blennow, K., & Hampel, H. (2003). CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2(10), 605-613.
- Blennow, K., Hampel, H., Weiner, M., & Zetterberg, H. (2010). Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(3), 131-144.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82(4), 239-259.
- Bramerson, A., Johansson, L., Ek, L., Nordin, S., & Bende, M. (2004). Prevalence of olfactory dysfunction: The Skovde population-based study. *Laryngoscope*, 114(4), 733-737.
- Brand, G., & Millot, J.-L. (2001). Sex differences in human olfaction: between evidence and enigma. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology: Section B*, 54(3), 259-270.
- Bredesen, D. E., Rao, R. V., & Mehlen, P. (2006). Cell death in the nervous system. *Nature*, 443(7113), 796-802.
- Brockington, A., Ning, K., Heath, P. R., Wood, E., Kirby, J., Fusi, N., . . . Shaw, P. J. (2013). Unravelling the enigma of selective vulnerability in neurodegeneration: motor neurons resistant to degeneration in ALS show distinct gene expression characteristics and decreased susceptibility to excitotoxicity. *Acta Neuropathol*, 125(1), 95-109. doi: 10.1007/s00401-012-1058-5
- Brodsky, H., & Moore, C. M. (1997). The Clock Drawing Test for dementia of the Alzheimer's type: A comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *Int J Geriatr Psychiatry*, 12(6), 619-627.
- Brun, A., & Gustafson, L. (1976). DISTRIBUTION OF CEREBRAL DEGENERATION IN ALZHEIMERS-DISEASE - CLINICOPATHOLOGICAL STUDY. *Archiv Fur Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, 223(1), 15-33. doi: 10.1007/bf00367450
- Busenbark, K. L., Huber, S. J., Greer, G., Pahwa, R., & Koller, W. C. (1992). OLFACTORY FUNCTION IN ESSENTIAL TREMOR. *Neurology*, 42(8), 1631-1632.
- Buschke, H., Sliwinski, M. J., Kuslansky, G., & Lipton, R. B. (1997). Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology*, 48(4), 989-997.
- Busse, A., Bischof, J., Riedel-Heller, S. G., & Angermeyer, M. C. (2003). Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria - Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *British Journal of Psychiatry*, 182, 449-454. doi: 10.1192/bjp.182.5.449
- Busse, A., Hensel, A., Guhne, U., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 67(12), 2176-2185. doi: 10.1212/01.wnl.0000249117.23318.e1
- Cahn-Weiner, D. A., Williams, K., Grace, J., Tremont, G., Westervelt, H., & Stern, R. A. (2003). Discrimination of dementia with lewy bodies from Alzheimer disease and Parkinson disease using the clock drawing test. *Cogn Behav Neurol*, 16(2), 85-92.
- Cacho, J., Benito-Leon, J., Garcia-Garcia, R., Fernandez-Calvo, B., Vicente-Villardón, J. L., & Mitchell, A. J. (2010). Does the combination of the MMSE and clock drawing test (mini-clock) improve the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? *J Alzheimers Dis*, 22(3), 889-896. doi: 10.3233/JAD-2010-101182
- Cairns, N. J., Bigio, E. H., Mackenzie, I. R., Neumann, M., Lee, V. M., Hatanpaa, K. J., . . . Mann, D. M. (2007). Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol*, 114(1), 5-22. doi: 10.1007/s00401-007-0237-2
- Calhoun-Haney, R., & Murphy, C. (2005). Apolipoprotein epsilon 4 is associated with more rapid decline in odor identification than in odor threshold or Dementia Rating Scale scores. *Brain Cogn*, 58(2), 178-182. doi: 10.1016/j.bandc.2004.10.004
- Caraci, F., Battaglia, G., Sortino, M. A., Spampinato, S., Molinaro, G., Copani, A., . . . Bruno, V. (2012). Metabotropic glutamate receptors in neurodegeneration/neuroprotection: still a hot topic? *Neurochem Int*, 61(4), 559-565. doi: 10.1016/j.neuint.2012.01.017
- Carlesimo, G. A., Mauri, M., Graceffa, A. M., Fadda, L., Loasses, A., Lorusso, S., & Caltagirone, C. (1998). Memory performances in young, elderly, and very old healthy individuals versus patients with Alzheimer's disease: evidence for discontinuity between normal and pathological aging. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20(1), 14-29. doi: 10.1076/jcen.20.1.14.1482
- Carlesimo, G. A., Perri, R., & Caltagirone, C. (2011). Category Cued Recall Following Controlled Encoding as a Neuropsychological Tool in the Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Review of the Evidence. *Neuropsychology review*, 21(1), 54-65. doi: 10.1007/s11065-010-9153-7

- Cavallin, L., Bronge, L., Zhang, Y., Oksengard, A.-R., Wahlund, L.-O., Fratiglioni, L., & Axelsson, R. (2012). Comparison between visual assessment of MTA and hippocampal volumes in an elderly, non-demented population. *Acta Radiologica*, 53(5), 573-579. doi: 10.1258/ar.2012.110664
- Celsis, P. (2000). Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer's disease? *Ann Med*, 32(1), 6-14.
- Clark, C. M., Schneider, J. A., Bedell, B. J., Beach, T. G., Bilker, W. B., Mintun, M. A., . . . Skovronsky, D. M. (2011). Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *Jama*, 305(3), 275-283. doi: 10.1001/jama.2010.2008
- Clark, C. M., Xie, S., Chittams, J., Ewbank, D., Peskind, E., Galasko, D., . . . Trojanowski, J. Q. (2003). Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid - How well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses? *Archives of Neurology*, 60(12), 1696-1702. doi: 10.1001/archneur.60.12.1696
- Cohen, M. J., Ricci, C. A., Kibby, M. Y., & Edmonds, J. E. (2000). Developmental progression of clock face drawing in children. *Child Neuropsychol*, 6(1), 64-76. doi: 10.1076/0929-7049(200003)6:1;1-b;ft064
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). PRESERVED LEARNING AND RETENTION OF PATTERN-ANALYZING SKILL IN AMNESIA - DISSOCIATION OF KNOWING HOW AND KNOWING THAT. *Science*, 210(4466), 207-210. doi: 10.1126/science.7414331
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1981). RETROGRADE-AMNESIA AND REMOTE MEMORY IMPAIRMENT. *Neuropsychologia*, 19(3), 337-356. doi: 10.1016/0028-3932(81)90064-6
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., . . . Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261(5123), 921-923.
- Crino, P. B., Martin, J. A., Hill, W. D., Greenberg, B., Lee, V. M. Y., & Trojanowski, J. Q. (1995). BETA-AMYLOID PEPTIDE AND AMYLOID PRECURSOR PROTEINS IN OLFACTORY MUCOSA OF PATIENTS WITH ALZHEIMERS-DISEASE, PARKINSONS-DISEASE, AND DOWN-SYNDROME. *Annals of Otolaryngology Rhinology and Laryngology*, 104(8), 655-661.
- Čihák, R., Druga, R., & Grim, M. (2004). Čichové dráhy *Anatomie* (Vol. 3, pp. 457-460). Praha: Grada.
- D'Hooge, R., & De Deyn, P. P. (2001). Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Research Reviews*, 36(1), 60-90.
- Daum, R. F., Sekinger, B., Kobal, G., & Lang, C. J. G. (2000). Olfactory testing with "sniffin' sticks" in idiopathic parkinsonism. *Nervenarzt*, 71(8), 643-650. doi: 10.1007/s001150050640
- Davies, R. R., Hodges, J. R., Kril, J. J., Patterson, K., Halliday, G. M., & Xuereb, J. H. (2005). The pathological basis of semantic dementia. *Brain*, 128, 1984-1995. doi: 10.1093/brain/awh582
- Deems, D. A., Doty, R. L., Settle, G., Mooregillon, V., Shaman, P., Mester, A. F., . . . Snow, J. B. (1991). SMELL AND TASTE DISORDERS, A STUDY OF 750 PATIENTS FROM THE UNIVERSITY-OF-PENNSYLVANIA SMELL AND TASTE CENTER. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 117(5), 519-528.
- den Heijer, T., Geerlings, M. I., Hoebeek, F. E., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. (2006). Use of hippocampal and amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people. *Arch Gen Psychiatry*, 63(1), 57-62. doi: 10.1001/archpsyc.63.1.57
- Devanand, D. P., Liu, X., Tabert, M. H., Pradhaban, G., Cuasay, K., Bell, K., . . . Pelton, G. H. (2008). Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 64(10), 871-879. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.06.020
- Devanand, D. P., Michaels-Marston, K. S., Liu, X., Pelton, G. H., Padilla, M., Marder, K., . . . Mayeux, R. (2000). Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry*, 157(9), 1399-1405.
- Devanand, D. P., Tabert, M. H., Cuasay, K., Manly, J. J., Schupf, N., Brickman, A. M., . . . Mayeux, R. (2010). Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample. *Neurobiol Aging*, 31(9), 1593-1600. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.008
- Deweert, B., Lehericy, S., Pillon, B., Baulac, M., Chiras, J., Marsault, C., . . . Dubois, B. (1995). Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58(5), 590-597.
- Djordjevic, J., Jones-Gotman, M., De Sousa, K., & Chertkow, H. (2008). Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 29(5), 693-706. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.11.014
- Doty, R. L. (2007). Office procedures for quantitative assessment of olfactory function. *Am J Rhinol*, 21(4), 460-473.
- Doty, R. L., Deems, D. A., & Stellar, S. (1988). OLFACTORY DYSFUNCTION IN PARKINSONISM - A GENERAL DEFICIT UNRELATED TO NEUROLOGIC SIGNS, DISEASE STAGE, OR DISEASE DURATION. *Neurology*, 38(8), 1237-1244.
- Doty, R. L., Golbe, L. I., McKeown, D. A., Stern, M. B., Lehrach, C. M., & Crawford, D. (1993). OLFACTORY TESTING DIFFERENTIATES BETWEEN PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY AND IDIOPATHIC PARKINSONS-DISEASE. *Neurology*, 43(5), 962-965.
- Doty, R. L., & Kamath, V. (2014). The Influences of Age on Olfaction: A Review. *Frontiers in Psychology*, 5. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00020
- Doty, R. L., Marcus, A., & Lee, W. W. (1996). Development of the 12-item cross-cultural smell identification test (CC-SIT). *Laryngoscope*, 106(3), 353-356. doi: 10.1097/00005537-199603000-00021
- Doty, R. L., & Mishra, A. (2001). Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 111(3), 409-423. doi: 10.1097/00005537-200103000-00008

- Doty, R. L., Petersen, I., Mensah, N., & Christensen, K. (2011). Genetic and Environmental Influences on Odor Identification Ability in the Very Old. *Psychology and Aging*, 26(4), 864-871. doi: 10.1037/a0023263
- Doty, R. L., Reyes, P. F., & Gregor, T. (1987). PRESENCE OF BOTH ODOR IDENTIFICATION AND DETECTION DEFICITS IN ALZHEIMERS-DISEASE. *Brain Research Bulletin*, 18(5), 597-600. doi: 10.1016/0361-9230(87)90129-8
- Doty, R. L., Shaman, P., Applebaum, S. L., Giberson, R., Siksorski, L., & Rosenberg, L. (1984). SMELL IDENTIFICATION ABILITY - CHANGES WITH AGE. *Science*, 226(4681), 1441-1443. doi: 10.1126/science.6505700
- Doty, R. L., Shaman, P., & Dann, M. (1984). DEVELOPMENT OF THE UNIVERSITY-OF-PENNSYLVANIA SMELL IDENTIFICATION TEST - A STANDARDIZED MICROENCAPSULATED TEST OF OLFACTORY FUNCTION. *Physiology & behavior*, 32(3), 489-502. doi: 10.1016/0031-9384(84)90269-5
- Doty, R. L., Shaman, P., Kimmelman, C. P., & Dann, M. S. (1984). University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope*, 94(2 Pt 1), 176-178.
- Doty, R. L., Snyder, P. J., Huggins, G. R., & Lowry, L. D. (1981). Endocrine, cardiovascular, and psychological correlated of olfactory sensitivity changes during the human menstrual cycle. *J Comp Physiol Psychol*, 95(1), 45-60.
- Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *The Lancet Neurology*, 3(4), 246-248.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., . . . Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6(8), 734-746. doi: 10.1016/s1474-4422(07)70178-3
- Duff, K., McCaffrey, R. J., & Solomon, G. S. (2002). The Pocket Smell Test Successfully Discriminating Probable Alzheimer's Dementia From Vascular Dementia and Major Depression. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 14(2), 197-201.
- Duffy, V. B., Backstrand, J. R., & Ferris, A. M. (1995). OLFACTORY DYSFUNCTION AND RELATED NUTRITIONAL RISK IN FREE-LIVING, ELDERLY WOMEN. *Journal of the American Dietetic Association*, 95(8), 879-884. doi: 10.1016/s0002-8223(95)00244-8
- Ehreke, L., Luck, T., Lupp, M., König, H. H., Villringer, A., & Riedel-Heller, S. G. (2011). Clock drawing test - screening utility for mild cognitive impairment according to different scoring systems: results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA 75+). *Int Psychogeriatr*, 23(10), 1592-1601. doi: 10.1017/s104161021100144x
- Ehreke, L., Lupp, M., König, H. H., & Riedel-Heller, S. G. (2010). Is the Clock Drawing Test a screening tool for the diagnosis of mild cognitive impairment? A systematic review. *International Psychogeriatrics*, 22(1), 56.
- Eibenstein, A., Fioretti, A. B., Simaskou, M. N., Sucapane, P., Mearelli, S., Mina, C., . . . Fusetti, M. (2005). Olfactory screening test in mild cognitive impairment. *Neurol Sci*, 26(3), 156-160. doi: 10.1007/s10072-005-0453-2
- Elfgrén, C., Brun, A., Gustafson, L., Johanson, A., Minthon, L., Passant, U., & Risberg, J. (1994). NEUROPSYCHOLOGICAL TESTS AS DISCRIMINATORS BETWEEN DEMENTIA OF ALZHEIMER-TYPE AND FRONTOTEMPORAL DEMENTIA. *International journal of geriatric psychiatry*, 9(8), 635-642. doi: 10.1002/gps.930090807
- Elián, M. (1991). OLFACTORY IMPAIRMENT IN MOTOR-NEURON DISEASE - A PILOT-STUDY. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 54(10), 927-928. doi: 10.1136/jnnp.54.10.927
- Engelborghs, S., De Vreese, K., Van de Casteele, T., Vanderstichele, H., Van Everbroeck, A., Cras, P., . . . De Deyn, P. P. (2008). Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiology of Aging*, 29(8), 1143-1159. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.016
- Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi, A., Hurtig, H. I., & Zimmerman, R. A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*, 149(2), 351-356. doi: 10.2214/ajr.149.2.351
- Feigenbaum, J. D., & Morris, R. G. (2004). Allocentric versus egocentric spatial memory after unilateral temporal lobectomy in humans. *Neuropsychology*, 18(3), 462-472. doi: 10.1037/0894-4105.18.3.462
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., . . . Scazufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366(9503), 2112-2117. doi: 10.1016/s0140-6736(05)67889-0
- Finkel, D., Pedersen, N. L., & Larsson, M. (2001). Olfactory functioning and cognitive abilities: a twin study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 56(4), P226-233.
- Firestein, S. (2001). How the olfactory system makes sense of scents. *Nature*, 413(6852), 211-218. doi: 10.1038/35093026
- Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Hoenigschnabl, S., Gelpi, E., . . . Tragl, K. H. (2007). Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*, 68(4), 288-291. doi: 10.1212/01.wnl.0000252358.03285.9d
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., . . . Dale, A. M. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341-355.
- Fogel, B. L., & Perlman, S. (2007). Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol*, 6(3), 245-257. doi: 10.1016/s1474-4422(07)70054-6
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). MINI-MENTAL STATE - PRACTICAL METHOD FOR GRADING COGNITIVE STATE OF PATIENTS FOR CLINICIAN. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Forman, M. S., Farmer, J., Johnson, J. K., Clark, C. M., Arnold, S. E., Coslett, H. B., . . . Grossman, M. (2006). Frontotemporal dementia: Clinicopathological correlations. *Annals of Neurology*, 59(6), 952-962. doi: 10.1002/ana.20873
- Frankland, P. W., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(2), 119-130. doi: 10.1038/nrn1607

- Frisoni, G. B., Fox, N. C., Jack, C. R., Jr., Scheltens, P., & Thompson, P. M. (2010). The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 6(2), 67-77. doi: 10.1038/nrneurol.2009.215
- Frost, B., & Diamond, M. I. (2010). Prion-like mechanisms in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*, 11(3), 155-159. doi: 10.1038/nrn2786
- Frye, R. E., Schwartz, B. S., & Doty, R. L. (1990). DOSE-RELATED EFFECTS OF CIGARETTE-SMOKING ON OLFACTORY FUNCTION. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 263(9), 1233-1236. doi: 10.1001/jama.263.9.1233
- Fusetti, M., Fioretti, A. B., Silvagni, F., Simaskou, M., Sucapane, P., Necozone, S., & Eibenstein, A. (2010). Smell and Preclinical Alzheimer Disease: Study of 29 Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 39(2), 175-181. doi: 10.2310/7070.2009.090046
- Fuster, J. M. (2001). The prefrontal cortex - An update: time is of the essence. *Neuron*, 30(2), 319-333. doi: 10.1016/s0896-6273(01)00285-9
- Gainotti, G., Quaranta, D., Vita, M. G., & Marra, C. (2014). Neuropsychological Predictors of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimers Disease*, 38(3), 481-495. doi: 10.3233/jad-130881
- Geslani, D. M., Tierney, M. C., Herrmann, N., & Szalai, J. P. (2005). Mild cognitive impairment: an operational definition and its conversion rate to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 19(5-6), 383-389. doi: 10.1159/000084709
- Gifford, K. A., Liu, D., Lu, Z., Tripodis, Y., Cantwell, N. G., Palmisano, J., . . . Jefferson, A. L. (2014). The source of cognitive complaints predicts diagnostic conversion differentially among nondemented older adults. *Alzheimers Dement*, 10(3), 319-327. doi: 10.1016/j.jalz.2013.02.007
- Giovagnoli, A. R., Erbetta, A., Reati, F., & Bugiani, O. (2008). Differential neuropsychological patterns of frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease in a study of diagnostic concordance. *Neuropsychologia*, 46(5), 1495-1504. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.023
- Godefroy, O., Roussel, M., Leclerc, X., & Leys, D. (2009). Deficit of Episodic Memory: Anatomy and Related Patterns in Stroke Patients. *European Neurology*, 61(4), 223-229. doi: 10.1159/000197107
- Golde, T. E., & Miller, V. M. (2009). Proteinopathy-induced neuronal senescence: a hypothesis for brain failure in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Alzheimers Res Ther*, 1(2), 5. doi: 10.1186/alzrt5
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., . . . Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006-1014. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6
- Graf, P., & Mandler, G. (1984). ACTIVATION MAKES WORDS MORE ACCESSIBLE, BUT NOT NECESSARILY MORE RETRIEVABLE. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 23(5), 553-568. doi: 10.1016/s0022-5371(84)90346-3
- Gray, A. J., Staples, V., Murren, K., Dhariwal, A., & Bentham, P. (2001). Olfactory identification is impaired in clinic-based patients with vascular dementia and senile dementia of Alzheimer type. *International journal of geriatric psychiatry*, 16(5), 513-517.
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38(6), 900-903.
- Grober, E., Lipton, R. B., Hall, C., & Crystal, H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, 54(4), 827-832.
- Grober, E., Lipton, R. B., Katz, M., & Sliwinski, M. (1998). Demographic influences on free and cued selective reminding performance in older persons. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20(2), 221-226. doi: 10.1076/jcen.20.2.221.1177
- Grundman, M., Petersen, R. C., Ferris, S. H., Thomas, R. G., Aisen, P. S., Bennett, D. A., . . . Alzheimer's Dis Cooperative, S. (2004). Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Archives of Neurology*, 61(1), 59-66. doi: 10.1001/archneur.61.1.59
- Haehner, A., Boesveldt, S., Berendse, H. W., Mackay-Sim, A., Fleischmann, J., Silburn, P. A., . . . Hummel, T. (2009). Prevalence of smell loss in Parkinson's disease - A multicenter study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(7), 490-494. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.12.005
- Hampel, H., Buerger, K., Zinkowski, R., Teipel, S. J., Goernitz, A., Andreasen, N., . . . Blennow, K. (2004). Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease - A comparative cerebrospinal fluid study. *Archives of General Psychiatry*, 61(1), 95-102. doi: 10.1001/archpsyc.61.1.95
- Han, J. W., Kim, T. H., Lee, S. B., Park, J. H., Lee, J. J., Huh, Y., . . . Kim, K. W. (2012). Predictive validity and diagnostic stability of mild cognitive impairment subtypes. *Alzheimers & Dementia*, 8(6), 553-559. doi: 10.1016/j.jalz.2011.08.007
- Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Londos, E., Blennow, K., & Minthon, L. (2006). Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*, 5(3), 228-234. doi: 10.1016/s1474-4422(06)70355-6
- Hardy, J., & Orr, H. (2006). The genetics of neurodegenerative diseases. *J Neurochem*, 97(6), 1690-1699. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03979.x
- Hawkes, C. (2003). Olfaction in neurodegenerative disorder. *Movement Disorders*, 18(4), 364-372.
- Hawkes, C. H., Shephard, B. C., & Daniel, S. E. (1997). Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 62(5), 436-446. doi: 10.1136/jnnp.62.5.436
- Hawkes, C. H., Shephard, B. C., Geddes, J. F., Body, G. D., & Martin, J. E. (1998). Olfactory disorder in motor neuron disease. *Experimental Neurology*, 150(2), 248-253. doi: 10.1006/exnr.1997.6773

- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(10), 1062-1067. doi: 10.1080/13803391003683070
- Hedner, M., Nilsson, L.-G., Olofsson, J. K., Bergman, O., Eriksson, E., Nyberg, L., & Larsson, M. (2010). Age-related olfactory decline is associated with the BDNF val66met polymorphism: evidence from a population-based study. *Frontiers in aging neuroscience*, 2. doi: 10.3389/fnagi.2010.00024
- Hirni, D. I., Kivisaari, S. L., Monsch, A. U., & Taylor, K. I. (2013). Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 51(5), 930-937. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.01.013
- Hodges, J. R., & Graham, K. S. (1998). A reversal of the temporal gradient for famous person knowledge in semantic dementia: implications for the neural organisation of long term memory. *Neuropsychologia*, 36(8), 803-825. doi: 10.1016/s0028-3932(97)00126-7
- Hodges, J. R., & Graham, K. S. (2001). Episodic memory: insights from semantic dementia. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 356(1413), 1423-1434. doi: 10.1098/rstb.2001.0943
- Hodges, J. R., Patterson, K., Ward, R., Garrard, P., Bak, T., Perry, R., & Gregory, C. (1999). The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease: A comparative neuropsychological study. *Neuropsychology*, 13(1), 31-40. doi: 10.1037/0894-4105.13.1.31
- Holdstock, J. S., Mayes, A. R., Cezayirli, E., Isaac, C. L., Aggleton, J. P., & Roberts, N. (2000). A comparison of egocentric and allocentric spatial memory in a patient with selective hippocampal damage. *Neuropsychologia*, 38(4), 410-425. doi: 10.1016/s0028-3932(99)00099-8
- Hornberger, M., & Piguet, O. (2012). Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain*, 135(Pt 3), 678-692. doi: 10.1093/brain/aws011
- Hort, J., Glosová, L., Vyhánek, M., Bojar, M., Škoda, D., & Hladíková, M. (2007). Tau protein a beta amyloid v likvoru u Alzheimerovy choroby. *Čes. a slov. Neurol. Neurochir.*
- Hort, J., Laco, J., Vyhánek, M., Bojar, M., Bures, J., & Vlcek, K. (2007). Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(10), 4042-4047. doi: 10.1073/pnas.0611314104
- Hort, J., O'Brien, J. T., Gainotti, G., Pirttilä, T., Popescu, B. O., Rektorova, I., . . . Scheltens, P. (2010). EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 17(10), 1236-1248. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x
- Howard, J. D., Plailly, J., Grueschow, M., Haynes, J.-D., & Gottfried, J. A. (2009). Odor quality coding and categorization in human posterior piriform cortex. *Nature Neuroscience*, 12(7), 932-U158. doi: 10.1038/nn.2324
- Hummel, T., & Livermore, A. (2002). Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 75(5), 305-313. doi: 10.1007/s00420-002-0315-7
- Hummelová, Z., Rektorová, I., Sheardová, K., Bartoš, A., Líněk, V., Rössner, P., . . . Hort, J. (2009). Česká adaptace Addenbrookského kognitivního testu. *Ceskoslovenska Psychologie*, 53(4), 376-388.
- Hung, C.-W., Chen, Y.-C., Hsieh, W.-L., Chiou, S.-H., & Kao, C.-L. (2010). Ageing and neurodegenerative diseases. *Ageing Research Reviews*, 9, Supplement(0), S36-S46. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2010.08.006
- Hüttenbrink, K.-B., Hummel, T., Berg, D., Gasser, T., & Hähner, A. (2013). Olfactory Dysfunction: Common in Later Life and Early Warning of Neurodegenerative Disease. *Dtsch Arztebl International*, 110(1-2), 1-7. doi: 10.3238/arztebl.2013.0001
- Cherbuin, N., Anstey, K. J., Reglade-Meslin, C., & Sachdev, P. S. (2009). In vivo hippocampal measurement and memory: a comparison of manual tracing and automated segmentation in a large community-based sample. *PLoS One*, 4(4), e5265. doi: 10.1371/journal.pone.0005265
- Cherrier, M. M., Mendez, M., & Perryman, K. (2001). Route learning performance in Alzheimer disease patients. *Neuropsychiatry Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 14(3), 159-168.
- Ibanez, V., Pietrini, P., Alexander, G. E., Furey, M. L., Teichberg, D., Rajapakse, J. C., . . . Horwitz, B. (1998). Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology*, 50(6), 1585-1593.
- Ishimaru, T., & Fujii, M. (2007). Effects of smoking on odour identification in Japanese subjects. *Rhinology*, 45(3), 224-228.
- Ivanou, A., Adam, S., Van der Linden, M., Salmon, E., Juillerat, A. C., Mulligan, R., & Seron, X. (2005). Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*, 252(1), 47-55. doi: 10.1007/s00415-005-0597-2
- Jack, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., . . . Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 257.
- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., . . . Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurology*, 9(1), 119-128.
- Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., Xu, Y. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., . . . Kokmen, E. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52(7), 1397-1403.
- Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., Xu, Y. C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Tangalos, E. G., . . . Kokmen, E. (1997). Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*, 49(3), 786-794.

- Jack, C. R., Knopman, D. S., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Vemuri, P., Lowe, V., . . . Petersen, R. C. (2012). An operational approach to National Institute on Aging–Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 71(6), 765-775. doi: 10.1002/ana.22628
- Jack Jr, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., . . . Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, 9(1), 119-128. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
- Jackson, R. T., Tigges, J., & Arnold, W. (1979). SUBARACHNOID SPACE OF THE CNS, NASAL-MUCOSA, AND LYMPHATIC-SYSTEM. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 105(4), 180-184.
- Janowsky, J. S., Shimamura, A. P., Kritchevsky, M., & Squire, L. R. (1989). COGNITIVE IMPAIRMENT FOLLOWING FRONTAL-LOBE DAMAGE AND ITS RELEVANCE TO HUMAN AMNESIA. *Behavioral Neuroscience*, 103(3), 548-560. doi: 10.1037/0735-7044.103.3.548
- Janssen, J. C., Beck, J. A., Campbell, T. A., Dickinson, A., Fox, N. C., Harvey, R. J., . . . Collinge, J. (2003). Early onset familial Alzheimer's disease: Mutation frequency in 31 families. *Neurology*, 60(2), 235-239.
- Johnson, B. A., & Leon, M. (2007). Chemotopic odorant coding in a mammalian olfactory system. *Journal of Comparative Neurology*, 503(1), 1-34. doi: 10.1002/cne.21396
- Jonker, C., Geerlings, M. I., & Schmand, B. (2000). Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *International journal of geriatric psychiatry*, 15, 983-991.
- Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Hinterberger, M., Tragl, K. H., & Fischer, P. (2012). The validity of amnesic MCI and non-amnesic MCI at age 75 in the prediction of Alzheimer's dementia and vascular dementia. *Int Psychogeriatr*, 24(6), 959-966. doi: 10.1017/s1041610211002870
- Kadlecova, A., Vyhnaek, M., Laczo, J., Andel, R., Sheardova, K., Urbanova, B., . . . Hort, J. (2013). Inter-rater variability in assessing hippocampal atrophy using Scheltens Scales. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 79(109), 603-607.
- Kalova, E., Vlcek, K., Jarolimova, E., & Bures, J. (2005). Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: corresponding results in real space tests and computer tests. *Behavioural Brain Research*, 159(2), 175-186. doi: 10.1016/j.bbr.2004.10.016
- Karremans, J. C., Stroebe, W., & Claus, J. (2006). Beyond Vicary's fantasies: The impact of subliminal priming and brand choice. *Journal of Experimental Social Psychology*, 42(6), 792-798.
- Katotomichelakis, M., Balatsouras, D., Tripsianis, G., Davris, S., Maroudias, N., Danielides, V., & Simopoulos, C. (2007). The effect of smoking on the olfactory function. *Rhinology*, 45(4), 273-280.
- Kertesz, A., McMonagle, P., Blair, M., Davidson, W., & Munoz, D. G. (2005). The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*, 128(Pt 9), 1996-2005. doi: 10.1093/brain/awh598
- Kertesz, A., & Munoz, D. (2004). Relationship between frontotemporal dementia and corticobasal degeneration/progressive supranuclear palsy. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 17(4), 282-286. doi: 10.1159/000077155
- Kessels, R. P. C., Feijen, J., & Postma, A. (2005). Implicit and explicit memory for spatial information in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 20(2-3), 184-191. doi: 10.1159/000087233
- Kettenmann, B., Hummel, C., Stefan, H., & Kobal, G. (1997). Multiple olfactory activity in the human neocortex identified by magnetic source imaging. *Chem Senses*, 22(5), 493-502.
- King, J. A., Burgess, N., Hartley, T., Vargha-Khadem, F., & O'Keefe, J. (2002). Human hippocampus and viewpoint dependence in spatial memory. *Hippocampus*, 12(6), 811-820. doi: 10.1002/hipo.10070
- Knowlton, B. J., Mangels, J. A., & Squire, L. R. (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science*, 273(5280), 1399-1402. doi: 10.1126/science.273.5280.1399
- Koechlin, E., Basso, G., Pietrini, P., Panzer, S., & Grafman, J. (1999). The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature*, 399(6732), 148-151.
- Koizuka, I., Yano, H., Nagahara, M., Mochizuki, R., Seo, R., Shimada, K., . . . Nogawa, T. (1994). FUNCTIONAL IMAGING OF THE HUMAN OLFACTORY CORTEX BY MAGNETIC-RESONANCE-IMAGING. *Orl-Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*, 56(5), 273-275.
- Kopelman, M. D. (1989). REMOTE AND AUTOBIOGRAPHICAL MEMORY, TEMPORAL CONTEXT MEMORY AND FRONTAL ATROPHY IN KORSAKOFF AND ALZHEIMER PATIENTS. *Neuropsychologia*, 27(4), 437-+. doi: 10.1016/0028-3932(89)90050-x
- Korf, E. S. C., Wahlund, L. O., Visser, P. J., & Scheltens, P. (2004). Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, 63(1), 94-100.
- Kotzbauer, P. T., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. Y. (2001). Lewy body pathology in Alzheimer's disease. *Journal of Molecular Neuroscience*, 17(2), 225-232. doi: 10.1385/jmn:17:2:225
- Laczo, J., Andel, R., Vyhnaek, M., Vlcek, K., Magerova, H., Varjassyova, A., . . . Hort, J. (2012). From Morris Water Maze to Computer Tests in the Prediction of Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Diseases*, 10(1-4), 153-157. doi: 10.1159/000333121
- Laczó, J., Hort, J., Vlcek, K., Vyhnaek, M., Bojar, M., Vajnerová, O., . . . Bureš, J. (2006). Poruchy prostorové paměti u Alzheimerovy choroby jsou detekovatelné již u pacientů s mírnou kognitivní poruchou. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 417(425), 431.
- Laczó, J., Vlcek, K., Vyhnaek, M., Vajnerová, O., Ort, M., Holmerová, I., . . . Hort, J. (2009). Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behavioural brain research*, 202(2), 252-259.
- Ladeira, R. B., Diniz, B. S., Nunes, P. V., & Forlenza, O. V. (2009). Combining cognitive screening tests for the evaluation of mild cognitive impairment in the elderly. *Clinics (Sao Paulo)*, 64, 967-973.

- Larrabee, G. J., Youngjohn, J. R., Sudilovsky, A., & Crook, T. H., 3rd. (1993). Accelerated forgetting in Alzheimer-type dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*, 15(5), 701-712. doi: 10.1080/01688639308402590
- Lee, K. S., Kim, E. A., Hong, C. H., Lee, D. W., Oh, B. H., & Cheong, H. K. (2008). Clock drawing test in mild cognitive impairment: quantitative analysis of four scoring methods and qualitative analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 26(6), 483-489. doi: 10.1159/000167879
- Lehrner, J., Pusswald, G., Gleiss, A., Auff, E., & Dal-Bianco, P. (2009). Odor identification and self-reported olfactory functioning in patients with subtypes of mild cognitive impairment. *Clin Neuropsychol*, 23(5), 818-830. doi: 10.1080/13854040802585030
- Levy, D. A., Stark, C. E. L., & Squire, L. R. (2004). Intact conceptual priming in the absence of declarative memory. *Psychological Science*, 15(10), 680-686. doi: 10.1111/j.0956-7976.2004.00740.x
- Lezak, M. D., Black, H. D., & W., L. D. (2004). *Neuropsychological assessment* (V ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment*, 5th ed. New York: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2012). *Neuropsychological assessment* (V ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Liberini, P., Parola, S., Spano, P., & Antonini, L. (1999). Olfactory dysfunction in dementia associated with Lewy bodies. *Parkinsonism Rel Disord*, 5, 30.
- Liberini, P., Parola, S., Spano, P. F., & Antonini, L. (2000). Olfaction in Parkinson's disease: methods of assessment and clinical relevance. *Journal of Neurology*, 247(2), 88-96. doi: 10.1007/pl00007803
- Lill, C. M., & Bertram, L. (2011). Towards unveiling the genetics of neurodegenerative diseases. *Semin Neurol*, 31(5), 531-541. doi: 10.1055/s-0031-1299791
- Lindau, M., Almkvist, O., Johansson, S. E., & Wahlund, L. O. (1998). Cognitive and behavioral differentiation of frontal lobe degeneration of the non-Alzheimer type and Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 9(4), 205-213. doi: 10.1159/000017048
- Lippa, C. F., Swearer, J. M., Kane, K. J., Nochlin, D., Bird, T. D., Ghetti, B., . . . Drachman, D. A. (2000). Familial Alzheimer's disease: site of mutation influences clinical phenotype. *Ann Neurol*, 48(3), 376-379.
- Litvan, I., Agid, Y., Calne, D., Campbell, G., Dubois, B., Duvoisin, R. C., . . . Zee, D. S. (1996). Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*, 47(1), 1-9.
- Litvan, I., Grimes, D. A., Lang, A. E., Jankovic, J., McKee, A., Verny, M., . . . Pearce, R. K. (1999). Clinical features differentiating patients with postmortem confirmed progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol*, 246 Suppl 2, Ii1-5.
- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Small, B. J., Agron, J., Crocco, E., & Duara, R. (2009). Stability of Different Subtypes of Mild Cognitive Impairment among the Elderly over a 2-to 3-Year Follow-Up Period. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 27(5), 418-423. doi: 10.1159/000211803
- Loring, D. W., Lee, G. P., & Meador, K. J. (1988). Revising the Rey-Osterrieth: rating right hemisphere recall. *Arch Clin Neuropsychol*, 3(3), 239-247.
- Louis, E. D., Bromley, S. M., Jurewicz, E. C., & Watner, D. (2002). Olfactory dysfunction in essential tremor - A deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology*, 59(10), 1631-1633.
- Luzzi, S., Snowden, J. S., Neary, D., Coccia, M., Provinciali, L., & Lambon Ralph, M. A. (2007). Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia*, 45(8), 1823-1831.
- Maddalena, A., Papassotiropoulos, A., Muller-Tillmanns, B., Jung, H. H., Hegi, T., Nitsch, R. M., & Hock, C. (2003). Biochemical diagnosis of Alzheimer disease by measuring the cerebrospinal fluid ratio of phosphorylated tau protein to beta-amyloid peptide(42). *Archives of Neurology*, 60(9), 1202-1206. doi: 10.1001/archneur.60.9.1202
- Magerova, H., Laczo, J., Vyhnaek, M., Hort, J., & Bojar, M. (2008). VYŠETŘENÍ ČICHU A JEHO VÝZNAM PRO DIAGNOSTIKU NEURODEGENERATIVNÍCH ONEMOCNĚNÍ. *Neurol pro praxi*, 9(1), 30-32.
- Magerova, H., Vyhnaek, M., Laczo, J., Bojar, M., & Hort, J. (2008). Smell perception testing in early diagnosis of neurodegenerative dementia. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, 71(3), 298-302.
- Magerova H, Vyhnaek M, Laczo J, Andel R, Rektorova I, Kadlecova A, Bojar M, Hort J: Odor identification in frontotemporal lobar degeneration subtypes – přijato do časopisu American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias
- Maguire, E. A., Burgess, N., Donnett, J. G., Frackowiak, R. S. J., Frith, C. D., & O'Keefe, J. (1998). Knowing where and getting there: A human navigation network. *Science*, 280(5365), 921-924. doi: 10.1126/science.280.5365.921
- Maguire, E. A., Burke, T., Phillips, J., & Staunton, H. (1996). Topographical disorientation following unilateral temporal lobe lesions in humans. *Neuropsychologia*, 34(10), 993-1001. doi: 10.1016/0028-3932(96)00022-x
- Manly, J. J., Tang, M. X., Schupf, N., Stern, Y., Vonsattel, J. P., & Mayeux, R. (2008). Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol*, 63(4), 494-506. doi: 10.1002/ana.21326
- Mapstone, M., Steffenella, T. M., & Duffy, C. J. (2003). A visuospatial variant of mild cognitive impairment - Getting lost between aging and AD. *Neurology*, 60(5), 802-808.
- Maren, S. (2001). Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annu Rev Neurosci*, 24, 897-931. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.897
- Maruta, C., Guerreiro, M., de Mendonca, A., Hort, J., & Scheltens, P. (2011). The use of neuropsychological tests across Europe: the need for a consensus in the use of assessment tools for dementia. *Eur J Neurol*, 18(2), 279-285. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03134.x

- McCormick, D. A., Lavond, D. G., Clark, G. A., Kettner, R. E., Rising, C. E., & Thompson, R. F. (1981). THE ENGRAM FOUND QUESTIONABLE ROLE OF THE CEREBELLUM IN CLASSICAL-CONDITIONING OF NICTITATING-MEMBRANE AND EYELID RESPONSES. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 18(3), 103-105.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.
- McKhann, G. M., Albert, M. S., Grossman, M., Miller, B., Dickson, D., & Trojanowski, J. Q. (2001). Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol*, 58(11), 1803-1809.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
- McLaughlin, N. C. R., & Westervelt, H. J. (2008). Odor identification deficits in frontotemporal dementia: a preliminary study. *Arch Clin Neuropsychol*, 23(1), 119-123.
- McShane, R. H., Nagy, Z., Esiri, M. M., King, E., Joachim, C., Sullivan, N., & Smith, A. D. (2001). Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer's pathology. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70(6), 739-743.
- Menco, B. P. M., & Jackson, J. E. (1997). A banded topography in the developing rat's olfactory epithelial surface. *Journal of Comparative Neurology*, 388(2), 293-306.
- Meshulam, R. I., Moberg, P. J., Mahr, R. N., & Doty, R. L. (1998). Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology*, 55(1), 84.
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial: Professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R., & Hodges, J. R. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *International journal of geriatric psychiatry*, 21(11), 1078-1085.
- Monacelli, A. M., Cushman, L. A., Kavcic, V., & Duffy, C. J. (2003). Spatial disorientation in Alzheimer's disease - The remembrance of things passed. *Neurology*, 61(11), 1491-1497.
- Moran, D. T., Rowley, J. C., Jafek, B. W., & Lovell, M. A. (1982). THE FINE-STRUCTURE OF THE OLFACTORY MUCOSA IN MAN. *Journal of Neurocytology*, 11(5), 721-746. doi: 10.1007/bf01153516
- Morris, J. C., Ernesto, C., Schafer, K., Coats, M., Leon, S., Sano, M., & Thal, L. J. (1997). Clinical Dementia Rating training and reliability in multicenter studies: The Alzheimer's Disease Cooperative Study experience. *Neurology*, 48(6), 1508-1510.
- Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P., & Okeefe, J. (1982). PLACE NAVIGATION IMPAIRED IN RATS WITH HIPPOCAMPAL-LESIONS. *Nature*, 297(5868), 681-683. doi: 10.1038/297681a0
- Moscovitch, M., Nadel, L., Winocur, G., Gilboa, A., & Rosenbaum, R. S. (2006). The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Curr Opin Neurobiol*, 16(2), 179-190. doi: 10.1016/j.conb.2006.03.013
- Moser, E. I., Kropff, E., & Moser, M.-B. (2008). Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system *Annual review of neuroscience* (Vol. 31, pp. 69-89).
- Mueller, S. G., Chao, L. L., Berman, B., & Weiner, M. W. (2011). Evidence for functional specialization of hippocampal subfields detected by MR subfield volumetry on high resolution images at 4 T. *Neuroimage*, 56(3), 851-857. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.028
- Muller, A., Mungersdorf, M., Reichmann, H., Strehle, G., & Hummel, T. (2002). Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *Journal of Clinical Neuroscience*, 9(5), 521-524. doi: 10.1054/jocn.2001.1071
- Muller, N. G., & Knight, R. T. (2006). The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience*, 139(1), 51-58. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.09.018
- Mullol, J., Alobid, I., Marino-Sanchez, F., Quinto, L., de Haro, J., Bernal-Sprekelsen, M., . . . Marin, C. (2012). Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open*, 2(6). doi: 10.1136/bmjopen-2012-001256
- Mungas, D., Reed, B. R., Jagust, W. J., DeCarli, C., Mack, W. J., Kramer, J. H., . . . Chui, H. C. (2002). Volumetric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease. *Neurology*, 59(6), 867-873.
- Murphy, C., Gilmore, M. M., Seery, C. S., Salmon, D. P., & Lasker, B. R. (1990). OLFACTORY THRESHOLDS ARE ASSOCIATED WITH DEGREE OF DEMENTIA IN ALZHEIMERS-DISEASE. *Neurobiology of Aging*, 11(4), 465-469. doi: 10.1016/0197-4580(90)90014-q
- Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E. K., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 288(18), 2307-2312. doi: 10.1001/jama.288.18.2307
- Nagy, Z., Hindley, N. J., Braak, H., Braak, E., Yilmazer-Hanke, D. M., Schultz, C., . . . Smith, A. D. (1999). The progression of Alzheimer's disease from limbic regions to the neocortex: Clinical, radiological and pathological relationships. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 10(2), 115-120. doi: 10.1159/000017111
- Nair, A. K., Gavett, B. E., Damman, M., Dekker, W., Green, R. C., Mandel, A., . . . Stern, R. A. (2010). Clock drawing test ratings by dementia specialists: interrater reliability and diagnostic accuracy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 22(1), 85-92. doi: 10.1176/appi.neuropsych.22.1.85

- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., . . . Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51(6), 1546-1554.
- Nestor, P. J., Fryer, T. D., Ikeda, M., & Hodges, J. R. (2003). Retrosplenial cortex (BA 29/30) hypometabolism in mild cognitive impairment (prodromal Alzheimer's disease). *European Journal of Neuroscience*, 18(9), 2663-2667. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02999.x
- Nestor, P. J., Graham, K. S., Bozeat, S., Simons, J. S., & Hodges, J. R. (2002). Memory consolidation and the hippocampus: further evidence from studies of autobiographical memory in semantic dementia and frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 40(6), 633-654. doi: 10.1016/s0028-3932(01)00155-5
- Nestor, P. J., Scheltens, P., & Hodges, J. R. (2004). Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nat Med*, 10 Suppl, S34-41. doi: 10.1038/nrn1433
- Nikolai, T., Bezdicek, O., Vyhnaek, M., & Hort, J. (2012). Mild cognitive impairment: diagnostic unit or stadium preceding dementia? *Ceskoslovenska Psychologie*, 56(4), 374-390.
- NIKOLAI, T., BEZDÍČEK, O., VYHNÁLEK, M., & HORT, J. (2012). MÍRNÁ KOGNITIVNÍ PORUCHA: DIAGNOSTICKÁ JEDNOTKA NEBO STADIUM PREDCHÁZÍJÍCÍ DEMENCI? *Ceskoslovenska Psychologie*, 56(4).
- Nikolai, T., Rubínová, E., & Vyhnaek, M. (2013). *Příručka k neuropsychologické baterii kognitivního centra Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol.*
- Nikolai, T., & Vyhnaek, M. (2014). Neuropsychologická diagnostika kognitivního deficitu u Alzheimerovy nemoci In Kulistak. P Klinická neuropsychologie (v recenzním řízení),
- Nikolai, T., Vyhnaek, M., Rubinova, E., & Hort, J. (2014). Neuropsychologická diagnostika v úvodních stádiích Alzheimerovy nemoci. In H. Stepankova, C. Höschl & L. Vidovičová (Eds.), *Gerontologie – současné otázky z pohledu biomedicíny a společenských věd* (pp. 133-146). Praha: Karolinum.
- Nunes, P. V., Diniz, B. S., Radanovic, M., Abreu, I. D., Borelli, D. T., Yassuda, M. S., & Forlenza, O. V. (2008). CAMCog as a screening tool for diagnosis of mild cognitive impairment and dementia in a Brazilian clinical sample of moderate to high education. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23(11), 1127-1133. doi: 10.1002/gps.2038
- O'Brien, H. L., Tetewsky, S. J., Avery, L. M., Cushman, L. A., Makous, W., & Duffy, C. J. (2001). Visual mechanisms of spatial disorientation in Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, 11(11), 1083-1092. doi: 10.1093/cercor/11.11.1083
- O'Rourke, N., Tuokko, H., Hayden, S., & Lynn Beattie, B. (1997). Early identification of dementia: predictive validity of the clock test. *Arch Clin Neuropsychol*, 12(3), 257-267.
- Okeefe, J., & Dostrovsk, J. (1971). HIPPOCAMPUS AS A SPATIAL MAP - PRELIMINARY EVIDENCE FROM UNIT ACTIVITY IN FREELY-MOVING RAT. *Brain Research*, 34(1), 171-&. doi: 10.1016/0006-8993(71)90358-1
- Olofsson, J. K., Nordin, S., Wiens, S., Hedner, M., Nilsson, L.-G., & Larsson, M. (2010). Odor identification impairment in carriers of ApoE-epsilon 4 is independent of clinical dementia. *Neurobiology of Aging*, 31(4), 567-577. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.019
- Olofsson, J. K., Rogalski, E., Harrison, T., Mesulam, M. M., & Gottfried, J. A. (2013). A cortical pathway to olfactory naming: evidence from primary progressive aphasia. *Brain*, 136(Pt 4), 1245-1259.
- Omar, R., Mahoney, C. J., Buckley, A. H., & Warren, J. D. (2013). Flavour identification in frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(1), 88-93.
- Overman, A. A., & Becker, J. T. (2004). Information processing defects in episodic memory in Alzheimer's disease. In R. Morris & J. Becker (Eds.), *Cognitive Neuropsychology of Alzheimer's Disease, second edition*: Oxford University Press, USA.
- Pardini, M., Huey, E. D., Cavanagh, A. L., & Grafman, J. (2009). Olfactory function in corticobasal syndrome and frontotemporal dementia. *Arch Neurol*, 66(1), 92-96.
- Pasquier, F., Grymonprez, L., Lebert, F., & Van der Linden, M. (2001). Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase*, 7(2), 161-171. doi: 10.1093/neucas/7.2.161
- Pearce, R. K. B., Hawkes, C. H., & Daniel, S. E. (1995). THE ANTERIOR OLFATORY NUCLEUS IN PARKINSONS-DISEASE. *Movement Disorders*, 10(3), 283-287. doi: 10.1002/mds.870100309
- Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hanninen, T., Laakso, M. P., . . . Soininen, H. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiology of Aging*, 25(3), 303-310. doi: 10.1016/s0197-4580(03)00084-8
- Perri, R., Carlesimo, G. A., Serra, L., Caltagirone, C., & Italian Interdisciplinary, N. (2009). When the Amnesic Mild Cognitive Impairment Disappears Characterisation of the Memory Profile. *Cognitive and behavioral neurology*, 22(2), 109-116.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256(3), 183-194.
- Petersen, R. C. (2011). Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, 364(23), 2227-2234. doi: 10.1056/NEJMc0910237
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., . . . Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985.
- Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS spectrums*, 13(1), 45.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303.

- Petersen, R. C., Thomas, R. G., Grundman, M., Bennett, D., Doody, R., Ferris, S., . . . Thal, L. J. (2005). Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, 352(23), 2379-2388. doi: 10.1056/NEJMoa050151
- Peterson, L. R., & Peterson, M. J. (1959). SHORT-TERM RETENTION OF INDIVIDUAL VERBAL ITEMS. *Journal of Experimental Psychology*, 58(3), 193-198. doi: 10.1037/h0049234
- Petrides, M., & Iversen, S. D. (1979). RESTRICTED POSTERIOR PARIETAL LESIONS IN THE RHESUS-MONKEY AND PERFORMANCE ON VISUOSPATIAL TASKS. *Brain Research*, 161(1), 63-77. doi: 10.1016/0006-8993(79)90196-3
- Pevsner, J., & Snyder, S. H. (1990). ODORANT-BINDING PROTEIN - ODORANT TRANSPORT FUNCTION IN THE VERTEBRATE NASAL EPITHELIUM. *Chemical senses*, 15(2), 217-222. doi: 10.1093/chemse/15.2.217
- Pillon, B., Deweer, B., Agid, Y., & Dubois, B. (1993). EXPLICIT MEMORY IN ALZHEIMERS, HUNTINGTONS, AND PARKINSONS DISEASES. *Archives of Neurology*, 50(4), 374-379.
- Pillon, B., Deweer, B., Michon, A., Malapani, C., Agid, Y., & Dubois, B. (1994). Are explicit memory disorders of progressive supranuclear palsy related to damage to striatofrontal circuits? Comparison with Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neurology*, 44(7), 1264-1270.
- Pinto, E., & Peters, R. (2009). Literature review of the Clock Drawing Test as a tool for cognitive screening. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 27(3), 201-213. doi: 10.1159/000203344
- Poirier, J., Davignon, J., Bouthillier, D., Kogan, S., Bertrand, P., & Gauthier, S. (1993). APOLIPOPROTEIN-E POLYMORPHISM AND ALZHEIMERS-DISEASE. *Lancet*, 342(8873), 697-699. doi: 10.1016/0140-6736(93)91705-q
- Ponsen, M. M., Stoffers, D., Booij, J., van Eck-Smit, B. L. F., Wolters, E. C., & Berendse, H. W. (2004). Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 56(2), 173-181. doi: 10.1002/ana.20160
- Poreh, A. (2005). Analysis of mean learning of normal participants on the Rey Auditory-Verbal Learning Test. *Psychol Assess*, 17(2), 191-199. doi: 10.1037/1040-3590.17.2.191
- Price, J. L., & Morris, J. C. (1999). Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 45(3), 358-368. doi: 10.1002/1531-8249(199903)45:3<358::aid-ana12>3.0.co;2-x
- Quinn, N. P., Rossor, M. N., & Marsden, C. D. (1987). OLFACTORY THRESHOLD IN PARKINSONS-DISEASE. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 50(1), 88-89. doi: 10.1136/jnnp.50.1.88
- Quirk, G. J., & Mueller, D. (2008). Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 56-72. doi: 10.1038/sj.npp.1301555
- Rami, L., Loy, C. T., Hailstone, J., & Warren, J. D. (2007). Odour identification in frontotemporal lobar degeneration. *Journal of neurology*, 254(4), 431-435.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., . . . Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134(Pt 9), 2456-2477. doi: 10.1093/brain/awr179
- Rascovsky, K., Salmon, D. P., Lipton, A. M., Leverenz, J. B., DeCarli, C., Jagust, W. J., . . . Galasko, D. (2005). Rate of progression differs in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Neurology*, 65(3), 397-403. doi: 10.1212/01.wnl.0000171343.43314.6e
- Reisberg, B., & Gauthier, S. (2008). Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*, 20(1), 1-16. doi: 10.1017/s1041610207006412
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses universitaires de France.
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Guerit, J. M., & Hummel, T. (2006). Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory event-related potentials. *Neurophysiologie Clinique-Clinical Neurophysiology*, 36(2), 53-62. doi: 10.1016/j.neucli.2006.03.005
- Rosen, H. J., Narvaez, J. M., Hallam, B., Kramer, J. H., Wyss-Coray, C., Gearhart, R., . . . Miller, B. L. (2004). Neuropsychological and functional measures of severity in Alzheimer disease, frontotemporal dementia, and semantic dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 18(4), 202-207.
- Ross, G. W., Petrovitch, H., Abbott, R. D., Tanner, C. M., Popper, J., Masaki, K., . . . White, L. R. (2008). Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 63(2), 167-173. doi: 10.1002/ana.21291
- Rossor, M. N., Kennedy, A. M., & Frackowiak, R. S. J. (1996). Clinical and neuroimaging features of familial Alzheimer's disease. In R. J. Wurtman, S. Corkin, J. H. Growdon & R. M. Nitsch (Eds.), *Neurobiology of Alzheimer's Disease* (Vol. 777, pp. 49-56).
- Rouleau, I., Salmon, D. P., Butters, N., Kennedy, C., & McGuire, K. (1992). Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain Cogn*, 18(1), 70-87.
- Rouquier, S., Blancher, A., & Giorgi, D. (2000). The olfactory receptor gene repertoire in primates and mouse: Evidence for reduction of the functional fraction in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(6), 2870-2874. doi: 10.1073/pnas.040580197
- Royall, D. R., Chiodo, L. K., Polk, M. S., & Jaramillo, C. J. (2002). Severe dysosmia is specifically associated with Alzheimer-like memory deficits in nondemented elderly retirees. *Neuroepidemiology*, 21(2), 68-73. doi: 48619
- Rubínová E, Nikolai T, Marková H, Šíffelová K, Laczó J, Hort J, Vyhňálek M: Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: Can more detailed scoring systems do the work? V recenzním řízení v časopise Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 2014

- Rubinsztein, D. C. (2006). The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration. *Nature*, 443(7113), 780-786.
- Ruchkin, D. S., Grafman, J., Cameron, K., & Berndt, R. S. (2003). Working memory retention systems: a state of activated long-term memory. *Behav Brain Sci*, 26(6), 709-728; discussion 728-777.
- Sahin, E., & DePinho, R. A. (2010). Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature*, 464(7288), 520-528.
- Sajjadian, A., Doty, R. L., Gutnick, D. N., Chirurugi, R. J., Sivak, M., & Perl, D. (1994). OLFACTORY DYSFUNCTION IN AMYOTROPHIC-LATERAL-SCLEROSIS. *Neurodegeneration*, 3(2), 153-157.
- Saka, E., Mihci, E., Topcuoglu, M. A., & Balkan, S. (2006). Enhanced cued recall has a high utility as a screening test in the diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Turkish people. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(7), 745-751. doi: 10.1016/j.acn.2006.08.007
- Santos, D. V., Reiter, E. R., DiNardo, L. J., & Costanzo, R. M. (2004). Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 130(3), 317-319. doi: 10.1001/archotol.130.3.317
- Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., . . . Dubois, B. (2007). Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD - A longitudinal study. *Neurology*, 69(19), 1859-1867. doi: 10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7
- Sarazin, M., Chauvire, V., Gerardin, E., Colliot, O., Kinkingnehun, S., de Souza, L. C., . . . Dubois, B. (2010). The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *J Alzheimers Dis*, 22(1), 285-294. doi: 10.3233/jad-2010-091150
- Saxena, S., & Caroni, P. (2011). Selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases: from stressor thresholds to degeneration. *Neuron*, 71(1), 35-48. doi: 10.1016/j.neuron.2011.06.031
- Scanlan, J. M., Brush, M., Quijano, C., & Borson, S. (2002). Comparing clock tests for dementia screening: naive judgments vs formal systems--what is optimal? *Int J Geriatr Psychiatry*, 17(1), 14-21.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). LOSS OF RECENT MEMORY AFTER BILATERAL HIPPOCAMPAL LESIONS. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 20(1), 11-21. doi: 10.1136/jnnp.20.1.11
- Serby, M., Larson, P., & Kalkstein, D. (1991). THE NATURE AND COURSE OF OLFACTORY DEFICITS IN ALZHEIMERS-DISEASE. *American Journal of Psychiatry*, 148(3), 357-360.
- Shallice, T., & Warringt.Ek. (1970). INDEPENDENT FUNCTIONING OF VERBAL MEMORY STORES - A NEUROPSYCHOLOGICAL STUDY. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 22, 261-&. doi: 10.1080/0033557043000203
- Shastri, B. S. (2003). Neurodegenerative disorders of protein aggregation. *Neurochem Int*, 43(1), 1-7. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-0186\(02\)00196-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-0186(02)00196-1)
- Shen, L., Saykin, A. J., Kim, S., Firpi, H. A., West, J. D., Risacher, S. L., . . . Flashman, L. A. (2010). Comparison of manual and automated determination of hippocampal volumes in MCI and early AD. *Brain Imaging Behav*, 4(1), 86-95. doi: 10.1007/s11682-010-9088-x
- Shi, F., Liu, B., Zhou, Y., Yu, C., & Jiang, T. (2009). Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*, 19(11), 1055-1064. doi: 10.1002/hipo.20573
- Ship, J. A., Pearson, J. D., Cruise, L. J., Brant, L. J., & Metter, E. J. (1996). Longitudinal changes in smell identification. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 51(2), M86-91.
- Ship, J. A., & Weiffenbach, J. M. (1993). Age, gender, medical treatment, and medication effects on smell identification. *J Gerontol*, 48(1), M26-32.
- Shulman, K. I. (2000). Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *International journal of geriatric psychiatry*, 15(6), 548-561.
- Shulman, K. I., Gold, D. P., Cohen, C. A., & Zuccherro, C. A. (1993). CLOCK-DRAWING AND DEMENTIA IN THE COMMUNITY - A LONGITUDINAL-STUDY. *International journal of geriatric psychiatry*, 8(6), 487-496. doi: 10.1002/gps.930080606
- Scheltens, P., Launer, L. J., Barkhof, F., Weinstein, H. C., & Vangool, W. A. (1995). VISUAL ASSESSMENT OF MEDIAL TEMPORAL-LOBE ATROPHY ON MAGNETIC-RESONANCE-IMAGING - INTEROBSERVER RELIABILITY. *Journal of neurology*, 242(9), 557-560. doi: 10.1007/bf00868807
- Schiffman, S. S., & Zervakis, J. (2002). Taste and smell perception in the elderly: Effect of medication and disease. *Advances in food and nutrition research*, 44, 247-346.
- Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2009). The Neuropathology of Probable Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Annals of neurology*, 66(2), 200-208. doi: 10.1002/ana.21706
- Schon, Eric A., & Przedborski, S. (2011). Mitochondria: The Next (Neurode)Generation. *Neuron*, 70(6), 1033-1053. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2011.06.003>
- Silveira-Moriyama, L., Hughes, G., Church, A., Ayling, H., Williams, D. R., Petrie, A., . . . Lees, A. J. (2010). Hyposmia in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 25(5), 570-577.
- Simons, J. S., & Spiers, H. J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Rev Neurosci*, 4(8), 637-648. doi: 10.1038/nrn1178
- Simons, J. S., Verfaellie, M., Galton, C. J., Miller, B. L., Hodges, J. R., & Graham, K. S. (2002). Recollection-based memory in frontotemporal dementia: implications for theories of long-term memory. *Brain*, 125, 2523-2536. doi: 10.1093/brain/awf247
- Skoog, I., Davidsson, P., Aevvarsson, O., Vanderstichele, H., Vanmechelen, E., & Blennow, K. (2003). Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 is reduced before the onset of sporadic dementia: A population-based study in 85-year-olds. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 15(3), 169-176. doi: 10.1159/000068478

- Skoumalova, A., & Hort, J. (2012). Blood markers of oxidative stress in Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med*, 16(10), 2291-2300. doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01585.x
- Smith, C. N., & Squire, L. R. (2009). Medial Temporal Lobe Activity during Retrieval of Semantic Memory Is Related to the Age of the Memory. *Journal of Neuroscience*, 29(4), 930-938. doi: 10.1523/jneurosci.4545-08.2009
- Snowden, J., Neary, D., & Mann, D. (2007). Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol*, 114(1), 31-38.
- Sobel, N., Thomason, M. E., Stappen, I., Tanner, C. M., Tetrad, J. W., Bower, J. M., . . . Gabrielli, J. D. E. (2001). An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7), 4154-4159. doi: 10.1073/pnas.071061598
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., . . . Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 280-292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Squire, L. R. (1992a). DECLARATIVE AND NONDECLARATIVE MEMORY - MULTIPLE BRAIN SYSTEMS SUPPORTING LEARNING AND MEMORY. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4(3), 232-243. doi: 10.1162/jocn.1992.4.3.232
- Squire, L. R. (1992b). MEMORY AND THE HIPPOCAMPUS - A SYNTHESIS FROM FINDINGS WITH RATS, MONKEYS, AND HUMANS. *Psychological Review*, 99(2), 195-231. doi: 10.1037/0033-295x.99.2.195
- Squire, L. R. (2006). Lost forever or temporarily misplaced? The long debate about the nature of memory impairment. *Learning & Memory*, 13(5), 522-529. doi: 10.1101/lm.310306
- Squire, L. R. (2009a). The Legacy of Patient HM for Neuroscience. *Neuron*, 61(1), 6-9. doi: 10.1016/j.neuron.2008.12.023
- Squire, L. R. (2009b). Memory and Brain Systems: 1969-2009. *Journal of Neuroscience*, 29(41), 12711-12716. doi: 10.1523/jneurosci.3575-09.2009
- Squire, L. R., & Bayey, P. J. (2007). The neuroscience of remote memory. *Curr Opin Neurobiol*, 17(2), 185-196. doi: 10.1016/j.conb.2007.02.006
- Squire, L. R., Knowlton, B., & Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. *Annu Rev Psychol*, 44, 453-495.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(24), 13515-13522.
- Stark, M., Coslett, H. B., & Saffran, E. M. (1996). Impairment of an egocentric map of locations: Implications for perception and action. *Cognitive Neuropsychology*, 13(4), 481-523. doi: 10.1080/026432996381908
- Stern, M. B., Doty, R. L., Dotti, M., Corcoran, P., Crawford, D., McKeown, D. A., . . . Hurtig, H. (1994). OLFACTORY FUNCTION IN PARKINSONS-DISEASE SUBTYPES. *Neurology*, 44(2), 266-268.
- Stomrud, E., Hansson, O., Blennow, K., Minthon, L., & Londos, E. (2007). Cerebrospinal fluid biomarkers predict decline in subjective cognitive function over 3 years in healthy elderly. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 24(2), 118-124. doi: 10.1159/000105017
- Strauss, E., Sherman, E., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*: Oxford University Press.
- Strimbu, K., & Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*, 5(6), 463-466. doi: 10.1097/COH.0b013e32833ed177
- Sullivan, P. F., Daly, M. J., & O'Donovan, M. (2012). Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*, 13(8), 537-551. doi: 10.1038/nrg3240
- Sunderland, T., Linker, G., Mirza, N., Putnam, K. T., Friedman, D. L., Kimmel, L. H., . . . Cohen, R. M. (2003). Decreased beta-amyloid(1-42) and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 289(16), 2094-2103. doi: 10.1001/jama.289.16.2094
- Suzuki, M., Hashimoto, M., Yoshioka, M., Murakami, M., Kawasaki, K., & Urashima, M. (2011). The odor stick identification test for Japanese differentiates Parkinson's disease from multiple system atrophy and progressive supra nuclear palsy. *BMC Neurol*, 11, 157-157.
- Swan, G. E., & Carmelli, D. (2002). Impaired olfaction predicts cognitive decline in nondemented older adults. *Neuroepidemiology*, 21(2), 58-67. doi: 48618
- Tabert, M. H., Liu, X., Doty, R. L., Serby, M., Zamora, D., Pelton, G. H., . . . Devanand, D. P. (2005). A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 58(1), 155-160. doi: 10.1002/ana.20533
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., . . . Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*, 63(8), 916-924. doi: 10.1001/archpsyc.63.8.916
- Talamo, B. R., Rudel, R. A., Kosik, K. S., Lee, V. M. Y., Neff, S., Adelman, L., & Kauer, J. S. (1989). PATHOLOGICAL-CHANGES IN OLFACTORY NEURONS IN PATIENTS WITH ALZHEIMERS-DISEASE. *Nature*, 337(6209), 736-739. doi: 10.1038/337736a0
- Tang-Wai, D. F., Graff-Radford, N. R., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Parisi, J. E., Crook, R., . . . Petersen, R. C. (2004). Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*, 63(7), 1168-1174.
- Tetewsky, S. J., & Duffy, C. J. (1999). Visual loss and getting lost in Alzheimer's disease. *Neurology*, 52(5), 958-965.
- Thomann, P. A., Dos Santos, V., Toro, P., Schnoenkecht, P., Essig, M., & Schroeder, J. (2009). Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease-A MRI study. *Neurobiology of Aging*, 30(5), 838-841. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.001

- Thomas-Anterion, C., Jacquin, K., & Laurent, B. (2000). Differential mechanisms of impairment of remote memory in Alzheimer's and frontotemporal dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 11(2), 100-106. doi: 10.1159/000017221
- Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*, 40(9), 922-935.
- Topinková, E., Jiráček, R., & Kožený, J. (2002). Krátká neurokognitivní baterie pro screening demence v klinické praxi: Sedmiminutový screeningový test. *Neurologie pro praxi*, 2, 232-328.
- Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A. M., Van der Linden, M., Pillon, B., Michon, A., & Dubois, B. (1999). Sensitivity to semantic cuing: An index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 13(1), 38-46. doi: 10.1097/00002093-199903000-00006
- Trojanowski, J. Q., Newman, P. D., Hill, W. D., & Lee, V. M. Y. (1991). HUMAN OLFACTORY EPITHELIUM IN NORMAL AGING, ALZHEIMERS-DISEASE, AND OTHER NEURODEGENERATIVE DISORDERS. *Journal of Comparative Neurology*, 310(3), 365-376. doi: 10.1002/cne.903100307
- Tulving, E., & Schacter, D. L. (1990). PRIMING AND HUMAN-MEMORY SYSTEMS. *Science*, 247(4940), 301-306. doi: 10.1126/science.2296719
- Urbanová, M., Vyhnálek, M., Nikolai, T., Michalec, J., Sheardová, K., Laczó, J., . . . Hort, J. (2014). Validita testu Enhanced recall pro diferenciální diagnostiku demence Alzheimerova typu a behaviorální formy frontotemporální demence. *Cesk Slov Neurol, v recenzním řízení*
- van Harten, A. C., Kester, M. I., Visser, P. J., Blankenstein, M. A., Pijnenburg, Y. A., van der Flier, W. M., & Scheltens, P. (2011). Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*, 49(3), 353-366. doi: 10.1515/cclm.2011.086
- Vandenberghe, R., Adamczuk, K., Dupont, P., Laere, K. V., & Chetelat, G. (2013). Amyloid PET in clinical practice: Its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*, 2, 497-511. doi: 10.1016/j.nicl.2013.03.014
- Varma, A. R., Snowden, J. S., Lloyd, J. J., Talbot, P. R., Mann, D. M. A., & Neary, D. (1999). Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 66(2), 184-188. doi: 10.1136/jnnp.66.2.184
- Velayudhan, L., Ryu, S. H., Raczek, M., Philpot, M., Lindesay, J., Critchfield, M., & Livingston, G. (2014). Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia. *Int Psychogeriatr*, 1-16. doi: 10.1017/s1041610214000416
- Vennemann, M. M., Hummel, T., & Berger, K. (2008). The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *Journal of Neurology*, 255(8), 1121-1126. doi: 10.1007/s00415-008-0807-9
- Villain, N., Fouquet, M., Baron, J. C., Mezenge, F., Landeau, B., de La Sayette, V., . . . Chetelat, G. (2010). Sequential relationships between grey matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain*, 133(11), 3301-3314. doi: 10.1093/brain/awq203
- Villemagne, V. L., Furumoto, S., Fodero-Tavoletti, M. T., Mulligan, R. S., Hodges, J., Harada, R., . . . Okamura, N. (2014). In vivo evaluation of a novel tau imaging tracer for Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. doi: 10.1007/s00259-013-2681-7
- Visser, P. J., Scheltens, P., Verhey, F. R., Schmand, B., Launer, L. J., Jolles, J., & Jonker, C. (1999). Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol*, 246(6), 477-485.
- Vyhnálek, M., Laczó, J., Nikolai, T., Sheardová, K., & Hort, J. (2012). Časná diagnostika Alzheimerovy nemoci ve světle nových diagnostických kritérií. *Neurologie pro praxi*, 13(6).
- Vyhnálek, M., Magerova, H., Laczó, J., & Hort, J. (2009). Olfactory discrimination testing does not differentiate between vascular dementia and Alzheimer's disease. *Journal of the neurological sciences*, 283(1-2), 320-320. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.302
- Vyhnálek, M., & Nikolai, T. (2014). Časná diagnostika Alzheimerovy choroby - neurobiologie, klinická a neuropsychologická manifestace. In P. Kulišťák (Ed.), *Klinická neuropsychologie - v recenzním řízení*
- Vyhnálek, M., Nikolai, T., Andel, R., Nedelska, Z., Rubínová, E., Markova, H., . . . Hort, J. (2014). Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults. *J Alzheimers Dis*. doi: 10.3233/jad-132642
- Vyhnálek, M., Škoda, D., Varjassyová, A., & Hort, J. (2005). Sémantická demence—důkaz mnohotvárnosti paměťových procesů. *Neurologie pro praxi*, 6, 330-332.
- Wagner, M., Wolf, S., Reischies, F. M., Daerr, M., Wolfsgruber, S., Jessen, F., . . . Wiltfang, J. (2012). Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. *Neurology*, 78(6), 379-386. doi: 10.1212/WNL.0b013e318245f447
- Wang, J., Eslinger, P. J., Doty, R. L., Zimmerman, E. K., Grunfeld, R., Sun, X., . . . Yang, Q. X. (2010). Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease. *Brain research*, 1357, 184-194. doi: 10.1016/j.brainres.2010.08.018
- Wang, Q. S., Tian, L., Huang, Y. L., Qin, S., He, L. Q., & Zhou, J. N. (2002). Olfactory identification and apolipoprotein E 4 allele in mild cognitive impairment. *Brain research*, 951(1), 77-81.
- Wenning, G. K., Shephard, B., Hawkes, C., Petrukevitch, A., Lees, A., & Quinn, N. (1995). Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand*, 91(4), 247-250.
- Westervelt, H. J., Bruce, J. M., Coon, W. G., & Tremont, G. (2008). Odor identification in mild cognitive impairment subtypes. *J Clin Exp Neuropsychol*, 30(2), 151-156. doi: 10.1080/13803390701287408
- Westervelt, H. J., Ruffolo, J. S., & Tremont, G. (2005). Assessing olfaction in the neuropsychological exam: The relationship between odor identification and cognition in older adults. *Archives of clinical neuropsychology*, 20(6), 761-769.

- Westervelt, H. J., Stern, R. A., & Tremont, G. (2003). Odor identification deficits in diffuse Lewy body disease. *Cognitive and behavioral neurology*, 16(2), 93.
- Whitwell, J. L., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Ivnik, R. J., Vemuri, P., Gunter, J. L., . . . Josephs, K. A. (2009). Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study. *Brain*, 132, 2932-2946. doi: 10.1093/brain/awp232
- Wilson, R. S., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Boyle, P. A., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2009). Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1170, 730-735.
- Wilson, R. S., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2007). The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 78(1), 30-35. doi: 10.1136/jnnp.2006.099721
- Wilson, R. S., Schneider, J. A., Arnold, S. E., Tang, Y., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2007). Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Arch Gen Psychiatry*, 64(7), 802-808. doi: 10.1001/archpsyc.64.7.802
- Wilson, R. S., Yu, L., & Bennett, D. A. (2011). Odor Identification and Mortality in Old Age. *Chemical senses*, 36(1), 63-67. doi: 10.1093/chemse/bjq098
- Woodward, M., Jacova, C., Black, S. E., Kertesz, A., Mackenzie, I. R., & Feldman, H. (2010). Differentiating the frontal variant of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 25(7), 732-738. doi: 10.1002/gps.2415
- Wysocki, C. J., & Gilbert, A. N. (1989). NATIONAL GEOGRAPHIC SMELL SURVEY - EFFECTS OF AGE ARE HETEROGENOUS. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 561, 12-28. doi: 10.1111/j.1749-6632.1989.tb20966.x
- Yamagishi, M., Ishizuka, Y., & Seki, K. (1994). PATHOLOGY OF OLFACTORY MUCOSA IN PATIENTS WITH ALZHEIMERS-DISEASE. *Annals of Otolaryngology and Laryngology*, 103(6), 421-427.
- Yamamoto, S., Mogi, N., Umegaki, H., Suzuki, Y., Ando, F., Shimokata, H., & Iguchi, A. (2004). The clock drawing test as a valid screening method for mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 18(2), 172-179. doi: 10.1159/000079198
- Yesavage, J. A. (1988). Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol Bull*, 24(4), 709-711.

SEZNAM PUBLIKACÍ

Publikace k tématu

Články v časopisech s impakt faktorem vztahující se k tématu dizertace:

(podtržené články jsou pojednány přímo v dizertační práci, ostatní články k tématu disertace uvádím pouze v tomto seznamu).

- 1) Vyhnalek M, Nikolai T, Andel R, Nedelska Z, Rubínová E, Marková H, Laczó J, Bezdicek O, Sheardova K, Hort J. Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults. J Alzheimers Dis. 2014 Mar 26. E-pub, (IF 4,17 v 2012)
- 2) Magerova H, Vyhnalek M, Laczo J, Andel R, Rektorova I, Kadlecova A, Bojar M, Hort J: Odor identification in frontotemporal lobar degeneration subtypes – přijato do časopisu American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias IF 1,518 v 2012
- 3) Hort J, Laczó J, Vyhnálek M, Bojar M, Bures J, Vlcek K. Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. Proc Natl Acad Sci USA. 2007 Mar 6;104(10):4042-7, IF 9,598
- 4) Laczó J, Vlcek K, Vyhnálek M, Vajnerová O, Ort M, Holmerová I, Tolar M, Andel R, Bojar M, Hort J. Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. Behav Brain Res. 2009 Sep 14;202(2):252-9, IF 3,220
- 5) Laczó J, Andel R, Vyhnalek M, Vlcek K, Magerova H, Varjassyova A, Nedelska Z, Gazova I, Bojar M, Sheardova K, Hort J. From morris water maze to computer tests in the prediction of Alzheimer's. Neurodegener Dis. 2012;10(1-4):153-7, IF 3,410
- 6) Vyhnalek M, Magerova H, Andel R, Nikolai T, Kadlecova A, Laczo J, Hort J: Olfactory identification in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment and its neuropsychological correlates –submitováno v červnu 2014 do Journal of Neurological Sciences
- 7) Eva Rubínová E, Nikolai T, Marková H, Šiffelová K, Laczó J, Hort J, Vyhnálek M: Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: Can more detailed scoring systems do the work? V recenzním řízení v časopise Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology

- 8) Urbanová M, **Vyhnálek M**, Nikolai T, Michalec J, Sheardová K, Laczó J, Hort J : Validita testu Enhanced cued recall pro diferenciální diagnostiku demence Alzheimerova typu a behaviorální formy frontotemporální demence – v recenzním řízení v časopise České a slovenské neurologie a neurochirurgie
- 9) Magerová H, **Vyhnálek M**, Laczó J, Bojar M, Hort J. Přínos vyšetření čichu v časně diagnostice demencí neurodegenerativní etiologie. Cesk Slov Neurol N. 2008;71(3):298-302, **IF 0,319**
- 10) Nikolai T, Bezdíček O, **Vyhnálek M**, Hort J. Mírná kognitivní porucha: Diagnostická jednotka nebo stadium předcházející demenci? Cesk Psychol 2012;56(4):374-390, IF 0,128
- 11) Laczó J, Andel R, **Vyhnalek M**, Vlcek K, Nedelska Z, Matoska V, Gazova I, Mokrisova I, Sheardova K, Hort J. Apoe and spatial navigation in amnesic mci: Results from a computer-based test. Neuropsychology. 2014 Apr 21.
- 12) Kristofikova Z, Ricny J, Kolarova M, **Vyhnalek M**, Hort J, Laczo J, Sirova J, Ripova D. Interactions between Amyloid- β and Tau in Cerebrospinal Fluid of People with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2014 Mar 26 - epub.
- 13) Varjassyová A., Hořínek D, Andel R, Amlerova J, Laczó J, Sheardová K, Magerová H, Holmerová I, **Vyhnálek M**, Bradáč O, Geda YE, Hort J. Recognition of facial emotional expression in amnesic mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis. 2013; 33(1): 273-280, IF (2012) 4,174
- 14) Majerová V, Kalinčík T, Laczó J, **Vyhnálek M**, Hort J, Bojar M, Růžička E, Roth J. Disturbance of real space navigation in moderately advanced but not in early Huntington's disease. J Neurol Sci. 2012 Jan 15;312(1-2):86-91, IF 2,243
- 15) Laczó J, Andel R, Vlček K, Macoška V, **Vyhnálek M**, Tolar M, Bojar M, Hort J. Spatial navigation and APOE in amnesic mild cognitive impairment. Neurodegener Dis. 2011;8(4):169-77, IF 3,056
- 16) Laczó J, Andel R, **Vyhnalek M**, Vlcek K, Magerova H, Varjassyova A, Tolar M, Hort J. Human analogue of the morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's disease. Neurodegener Dis. 2010 Mar 3;7(1-3):148-52, IF 3,791
- 17) Hort J, Valis M, Wabertzinek G, Taláb R, Glossová L, Bojar M, **Vyhnálek M**, Skoda D, Masopust J, Stourac P. Proportion of tau protein to phosphorylated tau protein CSF levels in differential diagnosis of dementia. Nervenarzt. 2008 Aug;79(8):891-2, 894-6, 898, IF 0,814
- 18) Kadlecová A, Laczo J, **Vyhnálek M**, Sheardová K, Hořínek D, Amlerová J, Hudeček D, Hort J. Vztah deprese a rozeznávání emocí z výrazu tváře u pacientů s mírnou kognitivní poruchou. Cesk Slov Neurol N. 2012;76(1):52-55, IF 0,366
- 19) Kadlecová, A., **Vyhnálek M.**, Laczó J., Andel R., Sheardová K., Urbanová B., Nedelská Z., Hudeček D., Gažová I., Lisý J., Hořínek D., Hort J. (2013). Inter-rater variability in assessing

- hippocampal atrophy using Scheltens Scales. Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie, 76/109, 603-607. IF 0,366
- 20) Hummelová-Fanfrdlová Z, Rektorová I, Kateřina S, Aleš B, Vladimír L, Ressler P, Zapletalová J, **Vyhnálek M**, Hort J. Česká adaptace Addenbrookského kognitivního testu. Cesk Psychol 2009;53(4): 376-388, IF 0,226
- 21) Bechyně K, Varjassyová A, Lodinská D, **Vyhnálek M**, Bojar M, Brabec J, Petrovický P, Seidl Z, Schenk I, Hort J. Vztah atrofie amygdaly a dalších vybraných mozkových struktur k emocionální agnozi u Alzheimerovy nemoci. Cesk Slov Neurol N. 2008;71(6):675-681, IF 0,319
- 22) Hort J, Glosová L, **Vyhnálek M**, Bojar M, Škoda D, Hladíková M. Tau protein a beta amyloid v likvoru u Alzheimerovy choroby. Cesk Slov Neurol N. 2007;70(1):30-36, IF 0,037
- 23) Škoda D, Hort J, **Vyhnálek M**, Glosová L, Mináriková M, Jinoch P, Kranda K, Bojar M. Specifické protilátky proti beta-tubulinu v diferenciální diagnostice demencí. Cesk Slov Neurol N. 2007;70(2):152-157, IF 0,037
- 24) Laczó J, Hort J, Vlček K, **Vyhnálek M**, Bojar M, Vajnerová O, Holmerová I, Hořínek D, Kalina M, Bureš J. Poruchy prostorové paměti u Alzheimerovy choroby jsou detekovatelné již u pacientů s mírnou kognitivní poruchou. Cesk Slov Neurol N. 2006;69(6):431-437, IF 0,045

Články v recenzovaných časopisech bez impakt faktoru vztahující se k tématu dizertace: (podtržené články jsou pojaty v dizertační práci).

- 1) **Vyhnálek M**, Laczo J, Nikolai T, Sheardová K, Hort J. Časná diagnostika Alzheimerovy choroby ve světle nových diagnostických kritérií. Neurol. praxi. 2012;13(6):325-329
- 2) **Vyhnálek M**, Škoda D, Varjassyová A, Hort J. Semantická demence – důkaz mnohotvárnosti paměťových procesů. Neurol. praxi. 2005;6:330-332 **Cena Arnolda Picka za nejlepší kasuistiku za rok 2005 v časopise Neurologie pro praxi.**
- 3) Nikolai T, **Vyhnálek M**, Literáková E, Marková H, Hort J: Vyšetření kognitivních funkcí v časně diagnostice Alzheimerovy nemoci *Neurol. praxi, 2013; 14(6): 297-301*
- 4) **Vyhnálek M**, Bartoš A, Dostál V, Franková V, Holmerová I, Laczo J, Línek V, Rektorová I, Ressler P, Rusina R, Sheardová K, Vališ M, Hort J. Diagnostikujeme a léčíme demence správně a včas? Výsledky průzkumu ve světle nových doporučení. Psychiatr. praxi. 2012;13(1):19-24
- 5) Nikolai T, **Vyhnálek M**, Literáková E, Marková I, Hort J. Vyšetření kognitivních funkcí v časně diagnostice Alzheimerovy nemoci. Neurol. praxi. 2013

- 6) Vlček K, Nedelská Z, Laczó J, **Vyhnálek M**, Hort J. Navigace v reálném prostoru ve vývoji Alzheimerovy choroby. Psychiatrie. 2010;14(Suppl.2):52-55
- 7) Vlček K, Laczó J, Vajnerová O, Michael O, **Vyhnálek M**, Hort J. Postižení pacientů s neamnestickou MCI v novém testu paměti epizodického typu. Psychiatrie. 2009;13(4):211-215
- 8) Magerová H, Laczó J, **Vyhnálek M**, Hort J, Bojar M. Vyšetření čichu a jeho význam pro diagnostiku neurodegenerativních onemocnění. Neurol. praxi. 2008;9(1):30-32
- 9) Vlček K, Ort M, Laczó J, Vajnerová O, Blahna K, **Vyhnálek M**, Hort J. Spatial navigation impairment in the development of Alzheimer's disease. Psychiatrie. 2007;11(Suppl.3):44-48
- 10) Vlček K, Laczó J, Vajnerová O, Ort M, Kalina M, Blahna K, **Vyhnálek M**, Hort J. Spatial navigation and episodic-memory tests in screening of dementia. Psychiatrie. 2006;10(Suppl.3):35-38
- 11) Hort J, **Vyhnálek M**, Bojar M. Časná stadia demence – možnosti diagnostiky a léčby. Neurol. praxi. 2005;6:324-328

Podpůrné publikace

Podpůrné články v recenzovaných časopisech s impakt faktorem

- 1) **Vyhnálek M**, Bojar M, Jerabek J, Hort J. Long lasting recurrent familiar transient global amnesia after betablocker treatment withdrawal: case report. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008 Feb;29(1):44-6, **IF 1,359**
- 2) Cakrt O, **Vyhnálek M**, Slabý K, Funda T, Vuillerme N, Kolář P, Jeřábek J. Balance rehabilitation therapy by tongue electrotactile biofeedback in patients with degenerative cerebellar disease. *NeuroRehabilitation*. 2012;31(4):429-34.
- 3) Mikesova E, Huhne K, Rautenstrauss B, Mazanec R, Barankova L, **Vyhnalek M**, Horacek O, Seeman P. : Novel EGR2 mutation R359Q is associated with CMT type 1 and progressive scoliosis. *Neuromuscul Disord*. 2005 Nov;15(11):764-7.
- 4) Musova Z, Sedlacek Z, Mazanec R, Klempir J, Roth J, Plevova P, **Vyhnalek M**, Kopeckova M, Apltova L, Krepelova A, Zumrova A. Spinocerebellar Ataxias Type 8,12, and 17 and Dentatorubro-Pallidoluysian Atrophy in Czech Ataxic Patients.*Cerebellum*. 2012 Aug 8.
- 5) Bezdicek O, Motak L, Axelrod BN, Preiss M, Nikolai T, **Vyhnalek M**, Poreh A, Ruzicka E. Czech version of the trail making test: normative data and clinical utility. *Arch Clin Neuropsychol*. 2012 Dec;27(8):906-14
- 6) Brzezny R., **Vyhnálek M.**, Černý R., Jeřábek J. - The Diseases of Otolith Structures in the Vestibular System I. Pathophysiology and Symptomatology., *Čes. a slov. Neurol. Neurochir.*, 69/102, 2006, No. 4, p. 259–266.
- 7) Brzezny R., **Vyhnálek M.**, Černý R., Jeřábek J. - The Diseases of Otolith Structures of the Vestibular System II. Diagnostics, *Čes. a slov. Neurol. Neurochir.*, 69/102, 2006, No. 4, p. 267–271.
- 8) Brzezny R., **Vyhnálek M.**, Jeřábek J.: Central and peripheral positional vertiginous conditions (2005) *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 68 (3), Pages 148-153.
- 9) Gazova I, Laczó J, Rubinova E, Mokrisova I, Hyncicova E, Andel R, **Vyhnalek M**, Sheardova K, Coulson EJ, Hort J. Spatial navigation in young versus older adults. *Front Aging Neurosci*. 2013 Dec 19;5:94.
- 10) Horínek D, Hoza D, Černý R, **Vyhnálek M**, Sturm D, Bojar M, Libý P, Oweimrin M, Tichý M. Two cases of improvement of smooth pursuit eye movements after selective posterior rhizotomy. *Childs Nerv Syst*. 2008 Nov;24(11):1283-8. Epub 2008 Aug 8.

- 11) Horinek D, Urbanova B, Netuka D, Ostry S, **Vyhnálek M**, Mohapl M, Bojar M, Charvat, F, Benes V, Cognitive Impairment in Internal Carotid Artery Stenosis and the Influence of Therapeutical Interventions. Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie 2011;74:254-259.

Podpůrné články v recenzovaných časopisech bez impakt faktoru

- 12) **Vyhnálek M.**, Brzezny R., Jeřábek J. - Oční pohyby u specifických vývojových dyslexií, Česká a slovenská psychiatrie, 5/2006
- 13) **Vyhnálek M.**, Brzezny R., Jeřábek J.: Benigní paroxysmální polohové vertigo – nejčastější závratě v lékařské ordinaci, Neurol. pro Praxi, 2007; 6

Monografie, kapitoly v monografiích

- Franková V, Hort J, Holmerová I, Jiráček R, **Vyhnálek M.** Alzheimerova demence v praxi - Konsenzus psychicko-neurologicko-geriatrický. Praha: Mladá fronta, 2011. 70 s. ISBN 9788020424235

Přílohy:

- 1) **Vyhnálek M**, Nikolai T, Andel R, Nedelska Z, Rubínová E, Marková H, Laczó J, Bezdicek O, Sheardova K, Hort J. Neuropsychological Correlates of Hippocampal Atrophy in Memory Testing in Nondemented Older Adults. J Alzheimers Dis. 2014 Mar 26. E-pub, (**IF 4,17 v 2012**)
- 2) Magerova H, **Vyhnálek M**, Laczo J, Andel R, Rektorova I, Kadlecova A, Bojar M, Hort J: Odor identification in frontotemporal lobar degeneration subtypes – přijato do časopisu American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias **IF 1,518 v 2012**
- 3) Hort J, Laczó J, **Vyhnálek M**, Bojar M, Bures J, Vlcek K. Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. Proc Natl Acad Sci USA. 2007 Mar 6;104(10):4042-7, **IF 9,598**
- 4) Laczó J, Vlcek K, **Vyhnálek M**, Vajnerová O, Ort M, Holmerová I, Tolar M, Andel R, Bojar M, Hort J. Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. Behav Brain Res. 2009 Sep 14;202(2):252-9, **IF 3,220**
- 5) Laczó J, Andel R, **Vyhnálek M**, Vlcek K, Magerova H, Varjassyova A, Nedelska Z, Gazova I, Bojar M, Sheardova K, Hort J. From morris water maze to computer tests in the prediction of Alzheimer's. Neurodegener Dis. 2012;10(1-4):153-7, **IF 3,410**
- 6) **Vyhnálek M**, Magerova H, Andel R, Nikolai T, Kadlecova A, Laczo J, Hort J: Olfactory identification in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment and its neuropsychological correlates –submitováno v červnu 2014 do Journal of Neurological Sciences
- 7) Eva Rubínová E, Nikolai T, Marková H, Šiffelová K, Laczó J, Hort J, **Vyhnálek M**: Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: Can more detailed scoring systems do the work? V recenzním řízení v časopise Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology
- 8) Urbanová M, **Vyhnálek M**, Nikolai T, Michalec J, Sheardová K, Laczó J, Hort J : Validita testu Enhanced cued recall pro diferenciální diagnostiku demence Alzheimerova typu a behaviorální formy frontotemporální demence – v recenzním řízení v časopise České a slovenské neurologie a neurochirurgie